

УДК 577.125.8:(616.248:616-008.9:612.017)616-092

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-154-168

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ С НЕЙРОИММУННЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

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

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г*

РЕЗЮМЕ. В научной литературе последних лет активно обсуждаются нейроиммунные механизмы и их роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Появляются данные о взаимосвязи нейротрофических факторов с липидным метаболизмом при астме. При всей значимости существующих исследований, данных литературы недостаточно для обоснования нейро-иммуно-липидной модели БА, определяющей патогенетическую взаимосвязь между тремя системами. Нейротрофический фактор мозга (BDNF – brain-derived neurotrophic factor) вовлекается в патогенез гиперреактивности и ремоделирования бронхов, объединяя нейроиммунные механизмы патогенеза БА. Нарушения липидного метаболизма при БА, включая дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных липидных медиаторов, а также изменения уровня сфинголипидов и холестерина клеточных мембран, способны влиять на экспрессию BDNF и его рецептора, формирующих BDNF/TrkB сигнальный путь. Это позволяет рассматривать взаимоотношения липидов и нейротрофинов как механизм, связывающий метаболическую дисрегуляцию с нейроиммунным воспалением и ремоделированием дыхательных путей при БА. В данном механизме липидам отводится роль медиаторов, модулирующих активность BDNF за счет активации сигнальных путей, регулирующих транскрипцию гена BDNF. Дальнейшие исследования позволят обосновать единую нейро-иммуно-липидную модель патогенеза БА.

Ключевые слова: BDNF, липиды, нейроиммунное воспаление, бронхиальная астма.

THE ASSOCIATION OF METABOLIC DYSREGULATION WITH NEUROIMMUNE AIRWAY INFLAMMATION IN ASTHMA

O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, M.V.Antonyuk, V.V.Knyshova, T.A.Gvozdenco

*Vladivostok branch of Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute
of Medical Climatology and Rehabilitation, 73-g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. Neuroimmune mechanisms and their role in the pathogenesis of asthma have been actively discussed in the scientific literature in recent years. There is emerging evidence of a relationship between neurotrophic factors and lipid metabolism in asthma. Despite the significance of existing research, the literature is insufficient to support a neuro-immune-lipid model of asthma that defines the pathogenetic relationship between these three systems. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is implicated in the pathogenesis of bronchial hyperreactivity and remodeling, integrating the neuroimmune mechanisms of asthma pathogenesis. Lipid metabolism disturbances in asthma, including an imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory lipid mediators, as well as changes in sphingolipid and cholesterol levels in cell membranes, can influence the expression of BDNF and its receptor, which form the BDNF/TrkB signaling pathway. This allows us to consider the relationship between lipids and neurotrophins as a mechanism linking metabolic dysregulation with neuroimmune inflammation and airway remodeling in asthma. In this mechanism, lipids are considered to act as me-

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытикова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования:

Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Кнышова В.В., Гвозденко Т.А. Связь метаболической дисрегуляции с нейроиммунным воспалением дыхательных путей при бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.154–168. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-154-168

For citation:

Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Knyshova V.V., Gvozdenco T.A. The association of metabolic dysregulation with neuro-immune airway inflammation in asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):154–168 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-154-168

diators modulating BDNF activity by activating signaling pathways that regulate BDNF gene transcription. Further research will help substantiate a unified neuro-immune-lipid model of asthma pathogenesis.

Key words: BDNF, lipids, neuroimmune inflammation, asthma.

Понимание патогенеза бронхиальной астмы (БА) достигло существенного прогресса за последние несколько лет в связи с успешным развитием исследований, сфокусированных на изучении эндотипов заболевания [1], врождённых лимфоидных клеток второго типа – ILC2 (от англ. type 2 innate lymphoid cells), продуцирующих интерлейкины и запускающих эозинофильное воспаление дыхательных путей [2], процессов ремоделирования дыхательных путей, роли микробиома [3], метаболических нарушений [4], а также на нейро-иммунных взаимодействиях при данной патологии [5, 6]. В совокупности эти работы подчеркивают сложность клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза БА.

В настоящее время представляется интересным и достаточно новым изучение связи нейроиммунных нарушений с метаболизмом липидов. Изучение нейроиммунных нарушений при БА базируется на раскрытии медиаторной роли нейротрофинов – NT (от англ. neurotrophin) и нейропептидов, связывающих нервную систему, иммунные клетки, эпителий дыхательных путей и участвующих в формировании гиперреактивности и хронического воспаления бронхов [5, 7–9]. В нейроиммунный механизм патогенеза БА широко вовлечен один из NT – нейротрофический фактор мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [9–13]. Имеются данные, что экспрессия BDNF может зависеть от действия провоспалительных и противовоспалительных липидных медиаторов – оксипинов. Так, описывается влияние на BDNF и сигнальные пути, вовлеченные в его образование, простагландинов [14, 15], лейкотриенов [16], липоксигеназных продуктов (hydroxyoctadecadienoic acid, HODE) [17], которые способны вызывать бронхоконстрикцию, гиперреактивность дыхательных путей и повреждение бронхолегочного эпителия [3, 4].

Кроме того, вероятно тесная взаимосвязь активности данного NT с эндогенными специализированными проразрешающими медиаторами – SPMs (от англ. specialized pro-resolving mediators), играющими ключевую роль в разрешении воспаления через подавление продукции провоспалительных цитокинов и снижение оксидативного стресса [18–20]. Их действие направлено на модуляцию нейроиммунного воспаления при БА и, вероятно, опосредованное восстановление функции BDNF.

Важное значение имеет взаимосвязь BDNF со структурой липидных микромонов мембраны (липидных рафтов), богатых холестерином и сфинголипидами [15, 16]. Известно, что зрелый BDNF (от англ. mature BDNF (mBDNF)) связывается со своим рецептором и перемещается в липидные рафты, где происходит активация BDNF-зависимых сигнальных путей [21–24]. При БА наблюдаются нарушения метаболизма

сфинголипидов и холестерина [25–28]. Изменения их локальной концентрации в липидных рафтах способны повлиять на BDNF-сигнальный путь и, соответственно, патогенез БА.

Несмотря на важное значение нарушений липидного обмена при БА, связь BDNF и липидов при данной патологии изучена слабо. Современные исследования подтверждают ряд механизмов их взаимодействия, которые могут иметь место в патогенезе заболевания [14–20], в частности в формировании его отдельных фенотипов, в том числе БА, ассоциированной с ожирением [29]. Липидам может отводиться роль медиаторов, модулирующих активность BDNF за счет активации сигнальных путей, регулирующих транскрипцию гена *BDNF*.

Цель данного обзора заключается в систематизации знаний по метаболической дисрегуляции и нейроиммунному воспалению при БА для поиска имеющихся взаимосвязей.

Данный описательный обзор литературы основан на всестороннем анализе доступных публикаций по состоянию на апрель 2026 года. Был проведен систематический поиск в базе данных PubMed. Ключевые слова «BDNF, липиды, нейроиммунное воспаление, бронхиальная астма» комбинировались с использованием логических операторов (AND, OR). Отбор исследований осуществлялся на основе их вклада в детализацию механизмов или получение доказательств взаимодействия между BDNF и липидными медиаторами. Приоритет отдавался оригинальным исследованиям и обзорам последнего десятилетия.

Роль BDNF в нейроиммунных нарушениях при бронхиальной астме

Нервная и иммунная системы совместно координируют механизмы защиты организма [30]. Нейроны обнаруживают сигнал опасности посредством ноцицепторов и механорецепторов, высвобождая нейромедиаторы, в то время как иммунные клетки идентифицируют повреждение и запускают иммунные реакции, направленные на восстановление тканей после повреждения [31]. Наличие рецепторов нейротрансмиттеров на иммунных клетках и рецепторов цитокинов на нейронах позволило объединить нервную и иммунную системы в единую нейроиммунологическую сеть, объясняющую как нейронные цепи влияют на иммунные реакции при воспалении [32, 33].

Ряд исследований *in vivo* и *in vitro* демонстрируют тесное взаимодействие нервной и иммунной систем в регуляции функции легких [33–36]. В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о наличии дисбаланса во взаимоотношениях между нейронами и иммунными клетками, играющего важную роль в инициации нейрогенного воспаления и развитии

гиперреактивности дыхательных путей при БА [5, 7, 8, 35]. Воздействие аллергенов вызывает активацию сенсорных нейронов у пациентов. Это запускает секрецию провоспалительных нейропептидов и нейротрансмиттеров, которые стимулируют ILC2 и индуцируют иммунный ответ Th2-типа (Т-хелперов 2-го типа). В свою очередь иммунокомпетентные клетки выделяют собственные медиаторы, побуждая нервные окончания к дополнительной выработке NT. Возникает порочный круг, пролонгирующий патологический процесс [36]. Таким образом, данные сигнальные молекулы (NT) служат связующим звеном между иммунной и нервной системами, обеспечивая хроническое течение заболевания в бронхолегочном тракте [37].

При БА наблюдается повышенная экспрессия нейротрофина mBDNF и его предшественника pro-BDNF (от англ. pro-brain-derived neurotrophic factor) [8, 10, 13, 38–40]. При этом как pro-BDNF, так и mBDNF активируют и поддерживают воспаление в бронхолегочной системе [8, 10, 38]. Образование mBDNF происходит из pro-BDNF внутри клетки при участии внутриклеточных протеаз (фурин/проконвертазы). Оба вещества способны секретироваться во внеклеточное пространство. При этом pro-BDNF расщепляется внеклеточными матриксными металлопротеиназами (ММП) или тканевым активатором плазминогена (t-PA) с образованием mBDNF и pro-peptide BDNF [38, 41, 42]. Далее mBDNF и pro-BDNF взаимодействуют с определенными рецепторами на клеточных мембранах и активируют ряд сигнальных путей [39, 42, 43].

Pro-BDNF связывается с нетирозинкиназным низкоаффинным рецептором p75NTR (от англ. pan 75 neurotrophin receptor) [42], сортилином и белком FSTL4 (от англ. follistatin-like 4) [43]. В результате этого взаимодействия происходит активация сигнальных каскадов JNK (от англ. c-Jun N-terminal kinases) и RIPK2/TRAF6 (от англ. receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 2 (RIPK2), tumor necrosis factor receptor associated factor 6 (TRAF6)). Последний активирует провоспалительный ядерный фактор каппа-В (от англ. nuclear factor kappa-B (NF-κB)) и путь RhoGDI/RhoA (от англ. Rho-specific guanine nucleotide dissociation inhibitors (RhoGDI) / Ras homolog gene family A (RhoA)) [39]. Посредством активации этих каскадов в дыхательных путях формируется воспаление, апоптоз нейронов и гладкомышечных клеток, запускаются процессы ремоделирования бронхов [38].

Нейротрофин mBDNF связывается с высокоаффинным протеин-тирозинкиназным рецептором TrkB (от англ. tropomyosin-related kinase B receptor) и перемещается в липидные рафты [21, 22]. Стоит отметить, что часть mBDNF депонируется во внеклеточном матриксе, где связывается с гликозаминогликанами и протеогликанами, главным образом с гепарансульфатными протеогликанами (HSPG) [44]. В результате взаимодействия mBDNF с TrkB активируется сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR (от англ. phosphoinositide 3-kinase

(PI3K) / protein kinase B (Akt) / mechanistic target of rapamycin (mTOR), отвечающий за выживание нейронов и ненейрональных клеток [11, 45, 47]. При БА чрезмерная стимуляция этого каскада запускает пролиферацию гладкомышечных элементов, разрастание бокаловидных клеток, обильную секрецию слизи и усиливает нейрогенное воспаление. В совокупности данные изменения приводят к формированию гиперреактивности и ремоделированию бронхов [46, 47]. mBDNF также активирует ERK/MAPK-киназный каскад (от англ. extracellular signal-regulated kinase (ERK) / mitogen-activated protein kinase (MAPK)), усиливающий рост нейронов, отвечающий за нейропластичность, регулирующий экспрессию генов, пролиферацию клеток и продукцию медиаторов воспаления [11]. Избыточная экспрессия данного пути способствует ремоделированию дыхательных путей и развитию гиперреактивности бронхов [48]. Важно, что в результате активации ERK/MAPK каскада и PI3K/Akt/mTOR сигнального пути происходит активация клеточного фактора CREB (от англ. cAMP-response element binding protein), запускающего транскрипцию гена *BDNF* [48, 49]. Взаимодействие mBDNF с TrkB также активирует путь PLC-γ/PKC (от англ. phospholipase C (PLC) / protein kinase C (PKC)), ответственный за передачу сигналов через синапсы [11] и вовлеченный в развитие бронхоспазма, воспаления и ремоделирования бронхов через Ca²⁺-зависимые механизмы и NF-κB [50].

Основная функция mBDNF при взаимодействии с TrkB заключается в противовоспалительном и нейропротективном эффекте, который реализуется за пределами дыхательной системы [51]. При БА с повышением mBDNF связывают усиление иннервации бронхов и их гиперреактивности, поэтому в контексте данной патологии рассматривают его провоспалительную роль [38, 39, 46]. Известно, что pro-BDNF обладает провоспалительным действием как в дыхательной системе, так и в других системах организма. При взаимодействии с рецептором p75NTR он усиливает хроническое воспаление и способствует развитию ремоделирования и фиброза при БА [8, 38]. Несмотря на то, что за пределами дыхательной системы mBDNF и pro-BDNF прямо противоположны по механизмам действия, при БА уровень обоих белков повышен и ведет к усилению воспаления и ремоделированию бронхов.

Причины повышения mBDNF и pro-BDNF при БА активно изучаются. Во-первых, увеличение количества mBDNF при астме обусловлено его усиленным синтезом гладкомышечными, эпителиальными клетками дыхательных путей, эозинофилами и сенсорными нейронами под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF (от англ. tumor necrosis factor) α, интерлейкина (IL) 4, IL-13) [8, 10, 39]. Высокая концентрация mBDNF поддерживает хроническое персистирующее воспаление, запускает структурную перестройку и фибротизацию [8, 13, 39, 40]. Во-вторых, в результате

взаимодействия mBDNF с TrkB происходит активация вышеперечисленных сигнальных путей, влияющих на клеточный фактор CREB, который запускает транскрипцию генов и выработку BDNF по механизму обратной связи [48, 49]. Последний может поддерживать персистирующее повышение количества BDNF при БА. В-третьих, рост уровня mBDNF может быть обусловлен чрезмерной активностью МПП или t-PA, наблюдаемой при БА [51]. В-четвертых, повышение уровня mBDNF может быть обусловлено высвобождением депонированного mBDNF из внеклеточного матрикса под действием ММП [52]. Наконец, нарушения липидного метаболизма при БА также способны влиять через нейроиммунные взаимодействия на BDNF/TrkB сигнальный путь [14–20].

Влияние липидных медиаторов на синтез BDNF

Источниками образования липидных медиаторов (эйкозаноидов, или оксилипинов), вовлеченных в развитие и разрешение воспаления являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые разделяются на $\omega 9$, $\omega 7$, $\omega 6$ и $\omega 3$ семейства по положению первой двойной связи, ближайшей к метиленовому концу углеродной цепи. Представители первых двух семейств (20:3 $\omega 9$ и 20:4 $\omega 7$) могут образовываться в организме млекопитающих под действием комбинации реакций элонгации (удлинения углеродной цепи) и десатурации (образования двойных связей) и присутствуют в тканях в следовых количествах. ПНЖК $\omega 6$ и $\omega 3$ в организме не образуются, обеспеченность организма этими физиологически важными жирными кислотами зависит от достаточного поступления с пищей эссенциальных линолевой (18:2 $\omega 6$) и α -линоленовой (18:3 $\omega 3$) ПНЖК и эффективности их дальнейшей эндогенной переработки путем десатурации и элонгации. Данные процессы контролируются специфическими ферментами – элонгазами (от англ. elongation of very long chain fatty acids – ELOVL2 и ELOVL5) и десатуразами ($\Delta 5$ десатураза (delta-5 desaturase (D5D) или FADS1) и $\Delta 6$ десатураза (delta-6 desaturase (D6D) или FADS2) [53]. Важное значение при БА имеет баланс между $\omega 6$ и $\omega 3$ ПНЖК – как источников образования медиаторов с про- и противовоспалительными свойствами. Преобладание $\omega 6$ ПНЖК подавляет противовоспалительное и проразрешающее действие $\omega 3$ ПНЖК [54].

Медиаторы, образующиеся из $\omega 6$ полиненасыщенных жирных кислот

Синтез BDNF может зависеть от эйкозаноидов – метаболитов арахидоновой кислоты (20:4 $\omega 6$) [14–16]. К ним относятся лейкотриены (от англ. leukotrienes, LTs) и простагландины (от англ. prostaglandins, PGs), играющие важную роль в ремоделировании, гиперреактивности дыхательных путей [3, 4, 55].

При активации цитозольной фосфолипазы A2 (PLA2) из фосфолипидов клеточных мембран высво-

бождается арахидоновая кислота. Под действием циклооксигеназ (от англ. cyclooxygenases, COX) арахидоновая кислота преобразуется в PGH₂, который в дальнейшем метаболизируется в PGs (PGE₂, PGD₂, PGF₂ α), тромбоксаны и простагландин с участием специфических синтаз [55] (рис.).

При БА наблюдается повышение продукции PGs, особенно PGD₂ и PGE₂, участвующих в развитии воспаления, бронхиальной гиперреактивности и ремоделировании дыхательных путей [4]. Концентрация PGE₂ существенно повышается при тяжелой БА [19]. В то же время, при аспириновой БА наблюдается высокий уровень PGD₂ и низкий PGE₂ [56]. PGD₂ и PGF₂ α участвуют в развитии бронхоконстрикции [56]. Y. Yu и соавт. предполагают прямое участие PGE₂ в продукции BDNF в гиппокампе [15]. При активации COX-2 запускается синтез PGE₂, который активирует сигнальный путь cAMP/CREB, вовлеченный в синтез BDNF (рис.). В их исследовании также продемонстрировано, что направленное угнетение COX-2 селективным ингибитором SC-58125 блокирует повышение уровня BDNF в гиппокампе после эпилептического статуса [15]. В работе A.J. Hutchinson и соавт. показано, что эндогенный PGE₂, модулируя секрецию BDNF микроглией и астроцитами, способен оказывать как нейротоксическое, так и нейропротективное действие [14].

Под влиянием 5-липоксигеназы (5-LOX) арахидоновая кислота преобразуется в лейкотриен A4 (LTA4) и далее в лейкотриен B4 (LTB4) (рис.). LTB4 действует через свои рецепторы (BLT1 или BLT2), которые экспрессируются как на иммунных клетках, так и в клетках слизистой оболочки бронхов. LTA4 также способен преобразовываться в лейкотриен C4 (LTC4) под действием LTC4-синтазы, который превращается в лейкотриен D4 (LTD4) и лейкотриен E4 (LTE4) с помощью γ -глутамилтранспептидазы и дипептидазы соответственно. LTC4, LTD4 и LTE4 называются цистеинил-лейкотриенами (cys-LTs), поскольку все три содержат цистеиновую группу в своей структуре. Cys-LTs действуют через рецепторы CysLT1R, CysLT2R или CysLT3R, вызывая активацию иммунных клеток, ремоделирование и гиперреактивность дыхательных путей, а также бронхоконстрикцию [3]. CysLTR экспрессируются не только на гладкомышечных клетках бронхов, эозинофилах и тучных клетках, но и на сенсорных нейронах и нейроэндокринных клетках дыхательных путей, что указывает на их участие в нейроиммунных механизмах БА [5]. Активация CysLTR запускает ERK/PI3K – путь, который регулирует выработку BDNF [47, 49] (рис.). Показано, что блокада лейкотриеновых рецепторов при действии их антагониста монтелукаста уменьшает нейровоспаление [57]. При активации сенсорных нейронов под действием LTs высвобождаются нейропептиды и нейротрофины, в частности BDNF. Кроме того, под действием монтелукаста изменяется экспрессия гена BDNF, что свидетельствует о связи между LTs и нейротрофинами [16].

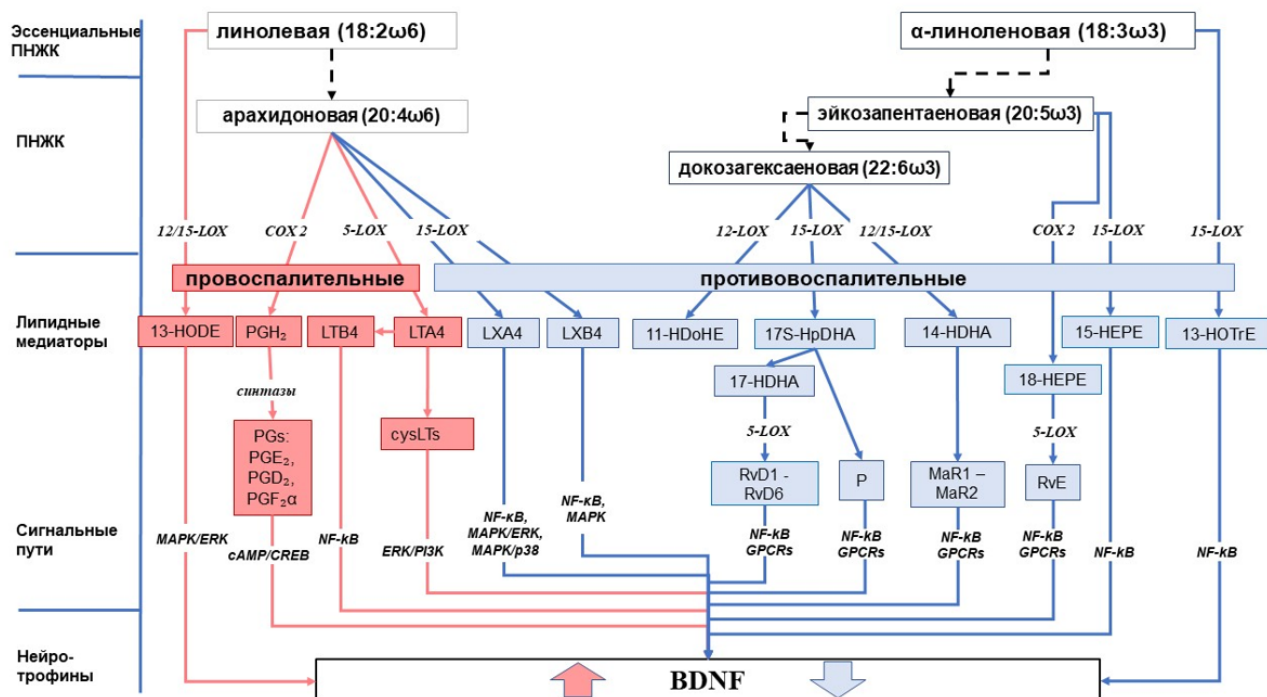


Рис. Роль липидных медиаторов в модуляции нейровоспаления при бронхиальной астме. На рисунке представлено участие ферментов (12/15-LOX – 12/15-липоксигеназа, COX₂ – циклооксигеназа 2, 5-LOX – 5-липоксигеназа, 15-LOX – 15-липоксигеназа, 12-LOX – 12-липоксигеназа); липидных медиаторов (13-HODE – 13-гидроксиоктадекадиеновая кислота, PGs – простагландины, PGH₂ – простагландин H₂, PGE₂ – простагландин E₂, PGD₂ – простагландин D₂, PGF₂α – простагландин F₂α, LTB₄ – лейкотриен B₄, LTA₄ – лейкотриен A₄, cysLTs – цистеиниллейкотриены, LXA₄ – липоксин A₄, LXB₄ – липоксин B₄, 11-HDoHE – 11-гидроксидокозагексаеновая кислота, 17S-HpDHA – 17S-гидроперокси-докозагексаеновая кислота, 17-HDHA – 17-гидроксидокозагексаеновая кислота, 14-HDHA – 14-гидроксидокозагексаеновая кислота, 18-HEPE – 18-гидроксиэйкозапентаеновая кислота, 15-HEPE – 15-гидроксиэйкозапентаеновая кислота, 13-HOTrE – 13-гидрокси-9,11,15-октадекатриеновая кислота, RvD – резольвины D-серии, P – протектины, MaR – марезины, RvE – резольвины E-серии); сигнальных путей (MAPK/ERK – митоген-активируемые протеинкиназы/внечелочная сигнально-регулируемая киназа, cAMP/CREB – циклический аденозинмонофосфат/цАМФ-ответный элемент активирующего белка, NF-κB – ядерный фактор «каппа-би», ERK/PI3K – внечелочная сигнально-регулируемая киназа/фосфоинозитид-3-киназа, MAPK/p38 – митоген-активируемые протеинкиназы/белок p38, MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы, GPCRs – специализированные G-белковые рецепторы) в синтезе нейротрофического фактора мозга – BDNF.

На выработку BDNF оказывают влияние и противовоспалительные липоксины – LXA₄ и LXB₄, вовлеченные в разрешение воспаления (рис.). Их биосинтез осуществляется из арахидоновой кислоты под действием 15-липоксигеназы (15-LOX) через образование 5-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты (5-HpETE) [4]. LXA₄ ингибирует NF-κB, MAPK/ERK, MAPK/p38 [4], а также образование провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-13, IL-6, (TNF)-α) [58], которые повышают выработку BDNF. Это свидетельствует о том, что LXA₄ может опосредованно снижать избыточную экспрессию BDNF. Также показано, что LXA₄ снижает активность нейронов и блокирует нейровоспаление, что также может оказать опосредованный эффект на снижение уровня BDNF. LXB₄ в свою очередь может косвенно модулировать экспрессию BDNF посредством подавления сигнальных путей NF-κB и MAPK [58], влияющих на CREB-зависимую транскрипцию

гена *BDNF* [49].

Еще одним важным метаболитом, вовлеченным в патогенез БА, является HODE [59] (рис.). Под действием 12/15-липоксигеназы (12/15-LOX) линолевая кислота (18:2ω6) превращается в 13-HODE, повышенный уровень которой вызывает повреждение эпителия дыхательных путей, оксидативный стресс, развитие митохондриальной дисфункции, апоптоз эпителиальных клеток, воспаление и ремоделирование дыхательных путей [59]. 13-HODE может регулировать воспалительные процессы посредством влияния на MAPK/ERK, а значит косвенно влиять на BDNF/TrkB-сигналинг при БА [17].

Таким образом, под влиянием метаболитов арахидоновой и линолевой кислот запускается активация нейроиммунных механизмов и выработка BDNF через провоспалительные цитокины. Соответственно, липидные медиаторы способны косвенно влиять на

BDNF/TrkB-сигналинг при БА.

Медиаторы, образующиеся из $\omega 3$ полиненасыщенных жирных кислот

Метаболиты $\omega 3$ ПНЖК блокируют воспалительную реакцию. Образованные из α -линоленовой (18:3 $\omega 3$) – 13-HOTrE, из эйкозапентаеновой (20:5 $\omega 3$) – 15-HEPE, из докозагексаеновой кислоты (22:6 $\omega 3$) – 11-HDoHE, 17-HDHA, 14-HDHA, а также ряд специализированных про-резольвиновых медиаторов – SPMs (от англ. Specialized Pro-resolving Mediators) способствуют разрешению воспаления путем ингибирования фактора транскрипции NF- κ B [18].

SPMs включают резольвины (Rv, от англ. resolvins) E-серии (RvE), которые синтезируются из эйкозапентаеновой кислоты, D-серии (RvD) — из докозагексаеновой кислоты и RvT-серии (RvT) — из докозапентаеновой кислоты. К SPMs также относят протектины (P, от англ. protectins) и марезины (MaR, от англ. maresins) образующиеся из докозагексаеновой кислоты (рис.). Кроме того, недавно идентифицированы пептид-липидные соединения, к которым относятся конъюгаты Rv, P и MaR. А также идентифицированы дериваты докозагексаеновой кислоты, включающие RvDn-3 DPA (resolvin D-series derivatives from n-3 docosapentaenoic acid), MaRn-3 DPA и PDn-3 DPA [60].

SPMs образуются ферментативным или неферментативным путем. Ферментативные пути включают COX, LOX и цитохром P450. Неферментативный синтез опосредуется процессами перекисного окисления, что приводит к образованию гидроксиэйкозапентаеновых кислот (HEPE). Так, при участии 15-LOX из докозагексаеновой кислоты образуется 17S-гидропероксидокозагексаеновая кислота и далее – протектины и 17S-гидроксидокозагексаеновая кислота (рис.). При участии 5-LOX из последней синтезируются дериваты RvD1–RvD6 [60]. Также из докозагексаеновой кислоты при участии 12/15-LOX образуется 14-гидрокси-докозагексаеновая кислота (14-HDHA) которая дает начало марезинам MaR1 и MaR2 [60]. Противовоспалительные функции SPMs реализуются посредством связывания со специализированными G-белковыми рецепторами (от англ. specialized G protein-coupled receptors (GPCRs) (ALX/FPR2, DRV1/GPR32 и DRV2/GPR18 для Rv; ROR α и ALX/FPR2 для MaR, GPR84; GPR120 для протектинов) [60].

Синтез метаболитов $\omega 3$ ПНЖК нарушается при БА [19, 20]. Так, у пациентов с БА в носовом эпителии наблюдались более низкие уровни 14-HDHA, 15-гидроксиэйкозапентаеновой, 19,20-дигидроксидокозапентаеновой, 17-гидроксидокозагексаеновой, 13-гидрокси-октадекатриеновая кислот и RvD5 [19]. Для больных тяжелой БА также характерно существенное снижение синтеза протектина D1 эозинофилами, которые являются основным источником протектинов [20], а также MaR [61, 62].

Прямые сведения о действии SPMs на BDNF при БА ограничены. Однако их терапевтический потенциал обоснован способностью купировать воспалительный ответ и регулировать нейроиммунные механизмы патогенеза. БА характеризуется развитием окислительного стресса, хронического повреждения тканей, а также гиперреактивностью и ремоделированием дыхательных путей [1–6, 11]. Ключевыми цитокинами, секретируемыми клетками при Th2-зависимом типе иммунного ответа, выступают IL-4, IL-5 и IL-13 [1]. При этом IL-13 преимущественно запускает структурную перестройку бронхиального дерева, тогда как IL-4 активирует каскады воспаления [2]. Под воздействием этих факторов (включая TNF α) гладкомышечные и эпителиальные элементы респираторного тракта, эозинофилы, а также сенсорные нейроны начинают синтезировать mBDNF. Итогом данного каскада становится фиброз и необратимая перестройка стенки бронхов [8, 13, 39, 40]. Результаты исследования G.L. Antunes и соавт. показывают, что воспаление дыхательных путей у мышей с аллергической БА сопровождается высвобождением IL-9, IL-13 и IL-1 β в их головном мозге и увеличением экспрессии BDNF [63]. Согласно исследованию L. Tong и соавт., IL-1 β провоцирует когнитивный дефицит, блокируя нейропротекторное действие BDNF в головном мозге. Этот интерлейкин нарушает индуцированное ростовым фактором фосфорилирование ERK5, а также суппрессирует сигнальные пути Akt и CREB. Дополнительно IL-1 β повреждает систему белков-переносчиков нейротрофина и активирует каскад p38 MAPK, что также подавляет проведение его сигналов [64]. IL-1 β также способен регулировать экспрессию BDNF через активацию NF- κ B и адаптерных белков MyD88, IRAK и TRAF6, что приводит к транскрипции генов воспаления [64]. При аллергическом воспалении дыхательных путей защитная функция ноцицепторов трансформируется в провоспалительную, что стимулирует инфильтрацию иммунных клеток и развитие бронхиальной гиперчувствительности. Как показали T. Crosson и соавт., эта функциональная перестройка опосредована влиянием IL-1 β , IL-13 и BDNF [12]. Следовательно, избыточная продукция указанных интерлейкинов (включая IL-4) ассоциирована с интенсификацией нейроиммунного ответа и усилением экспрессии BDNF. В совокупности эти процессы запускают ремоделирование респираторного тракта и усугубляют его гиперреактивность.

Известно, что специализированные прорезольвинг-медиаторы (SPMs) подавляют Th2-ответ, ингибируют фактор NF- κ B и стимулируют угасание воспалительного процесса [60]. В частности, резольвины (Rv) эффективно суппрессируют продукцию IL-1 β , демонстрируя аналогичную способность к блокированию NF- κ B и ограничению Th2-опосредованных реакций [65]. Соответственно, здесь возможен опосредованный механизм снижения гиперактивации BDNF через влияние Rv на IL-1 β и NF- κ B, которые

также связаны с экспрессией BDNF [65]. Кроме того, за счёт восстановления нейроиммунного баланса и снижения оксидативного стресса Rv способны нормализовать сигнальную активность BDNF при БА. На экспериментальных моделях БА продемонстрировано, что MaR2 нивелирует окислительный стресс, снижает избыточную экспрессию NLRP3-инфламмосомы (от англ. nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3) и ассоциированных с ней провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Кроме того, этот медиатор уменьшает содержание IL-4, IL-5 и IL-13 в бронхоальвеолярном лаваже и общую концентрацию IgE в сыворотке крови [61]. В свою очередь, экзогенный MaR1 угнетает продукцию IL-5 и IL-13 клетками ILC2s и стимулирует генерацию регуляторных Т-клеток (Treg), которые при взаимодействии с ILC2 подавляют секрецию указанных цитокинов [66]. G. Ou и соавт. также установили, что MaR1 существенно ограничивает активацию NF- κ B и транскрипцию зависимых от него воспалительных генов *COX-2* и *ICAM-1* [62]. Известно, что IL-1 β выступает ингибитором BDNF, действуя через NF- κ B-зависимые сигнальные пути. Обычно при индукции NLRP3 и IL-1 β наблюдается падение уровня BDNF, что характерно для многих патологий нервной и иммунной систем [62]. Однако при БА отмечается парадоксальное повышение содержания этого нейротрофина, вызванное его выраженной дисрегуляцией в бронхолегочном дереве на фоне воспалительного процесса [11, 13]. В данном контексте рост концентрации BDNF отражает не его нейропротективные свойства, а патогенетическую роль в индукции воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Следовательно, терапевтический эффект марезинов (MaR) направлен не на супрессию выработки самого нейротрофина, а на модуляцию его биологических эффектов.

Протектины обладают способностью ингибировать транскрипционный фактор NF- κ B, параллельно запуская антиапоптотические и нейропротекторные каскады. В частности, нейропротектин D1 (NPD1) критически важен для выживания клеток головного мозга, причем сами нейротрофины могут индуцировать его биосинтез по принципу обратной связи [67]. Поскольку экспрессия BDNF тесно сопряжена с активностью NF- κ B-зависимых путей, регуляторный потенциал протектинов сфокусирован на модуляции этого цитокинового сигналинга. Ограничивая продукцию провоспалительных медиаторов, данные липиды эффективно купируют нейровоспаление и предотвращают его хронизацию. Таким образом, SPMs создают условия для нормальной экспрессии BDNF за счёт подавления провоспалительных сигналов и восстановления иммунного гомеостаза, которые модулируют нейротрофические пути, включая BDNF/TrkB.

Сфинголипиды, холестерин клеточных мембран и BDNF

Как упоминалось выше, mBDNF связывается с

TrkB и перемещается в липидные рафты, где происходит активация специфических сигнальных путей [21–24]. Липидные рафты представляют собой участки клеточной мембраны, обогащённые холестерином, насыщенными фосфолипидами, сфинголипидами (сфингомиелин, церамиды, гликоцилинголипиды) и белками, которые участвуют в передаче клеточного сигнала [24]. Нарушения метаболизма сфинголипидов и холестерина наблюдаются при БА [25–28].

Холестерин выступает ключевым компонентом липидных рафтов, а его взаимодействие с TrkB критически важно для BDNF-зависимого сигналинга [22]. S. Suzuki и соавт. установили, что транслокация TrkB в мембранные рафты блокируется не только специфическими ингибиторами этого рецептора, но и удалением холестерина [21]. Примечательно, что TrkB может активироваться как при связывании со зрелой формой нейротрофина (mBDNF), так и через аденозиновые рецепторы A2A. Это указывает на существование BDNF-зависимых и BDNF-независимых путей регуляции данного рецептора. В пользу последнего механизма свидетельствуют данные N. Assaife-Lopes и соавт., описавших транслокацию TrkB к липидным рафтам под действием агонистов рецепторов A2A без участия самого нейротрофина [68].

Так как BDNF участвует в механизмах нейрогенного воспаления, развития ремоделирования и гиперреактивности дыхательных путей, изменения локальной концентрации холестерина в липидных рафтах могут влиять на TrkB/BDNF сигнальный путь и участвовать в патогенезе БА.

Сфинголипиды – класс амфипатических липидов, имеющих сфингоидную основу, N-ацилированную различными жирнокислотными цепями. К данной группе относятся сфингозин-1-фосфат (S1P, от англ. sphingosine-1-phosphate), сфингозин (Sph), церамид, церамид-1-фосфат (C1P) и сфингомиелин [69]. Сфинголипиды обеспечивают целостность клеточных мембран, а также являются биоактивными молекулами, регулирующими ключевые процессы. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в локусе генетической предрасположенности к БА 17q12-21 (rs8076131, rs7216389) функционально связаны с повышенной экспрессией гена *ORMDL3*. Продукт этого гена выступает негативным регулятором серинпальмитойлтрансферазы (SPT) – ключевого ферментного комплекса, контролирующего синтез сфинголипидов *de novo*. Ап-регуляция *ORMDL3* приводит к ингибированию SPT и, как следствие, к дефициту сфинголипидных молекул. Известно, что сфинголипиды и церамиды подвергаются внутриклеточному фосфорилированию с образованием сфингозин-1-фосфата (S1P) и церамид-1-фосфата (C1P), которые способны эффективно противодействовать проапоптотическим и провоспалительным эффектам немодифицированных церамидов.

В исследовании Y. Chen и соавт. показано, что

уровни сфинголипидов (церамидов, сфингомиелинов и S1P) связаны с факторами риска БА, воспалением дыхательных путей и функцией лёгких, что свидетельствует о важной роли нарушений их метаболизма в патогенезе БА [69].

S1P – сфинголипидный метаболит, который признается одним из важных участников патогенеза астмы, способствующих пролиферации, миграции и сокращению гладкомышечных клеток дыхательных путей в экспериментальных моделях [27, 70–72]. Биосинтез S1P катализируется фосфорилированием сфингозина – основного липида, содержащегося в мембранах эукариотических клеток – при участии сфингозинкиназы 1 и 2 (SphK1/2). Уровень S1P регулируется обратимым путем деградации, в котором фосфатазы гидролизуют S1P обратно до сфингозина, и необратимым путем, где лиаза S1P (SPL) расщепляет медиатор на гексадеканал и фосфоэтаноламин. Важно, что S1P способен функционировать внеклеточно, где он может связываться с G-белковыми рецепторами (GPCR) – S1P 1-5 (S1PR1-5) [15], вызывая сигнальный каскад, который регулирует многочисленные клеточные функции.

S1P вовлечен в контроль гиперреактивности и гиперплазии гладкой мускулатуры респираторного тракта. В частности, A.F. Heras и соавт. идентифицировали этот медиатор и близкий ему сфинганин-1-фосфат (Sa1P) в качестве ключевых модуляторов бронхиального тонуса. Было экспериментально показано, что Sa1P эффективно противодействует S1P-индуцированному сокращению гладкомышечных клеток, что позволило авторам рассматривать метаболизм сфинголипидов как перспективную терапевтическую мишень при БА [70]. Тем не менее, убедительные клинические доказательства прямой способности S1P вызывать бронхоконстрикцию, либо иным образом индуцировать гиперреактивность и структурное ремоделирование дыхательных путей у человека в настоящее время отсутствуют.

Нейтрофилы, макрофаги и другие клетки дыхательных путей способны секретировать S1P и посредством активации рецепторов S1PR2 и S1PR3 запускать бронхоконстрикцию, развитие гиперреактивности и ремоделирования бронхов. Согласно имеющимся данным, S1P способен модулировать экспрессию более чем 80 генов, включая кодирующие эпидермальный (EGF), гепарин-связывающий эпидермальный (HB-EGF) и трансформирующий (TGF- β) факторы роста. Через эти и сопряженные механизмы медиатор также регулирует пролиферативную активность гладкомышечных клеток дыхательных путей [71].

В обзоре J. Yang и соавт. систематизированы актуальные данные о роли S1P-сигналинга в пульмонологической практике. Авторы рассматривают потенциал терапевтического воздействия на этот каскад посредством ингибирования сфингозинкиназ (SPHK1/2) и сфингозин-1-фосфатлиазы (SPL), а также путем направленной регуляции активности рецепторов S1PR

[72].

При БА наблюдается сочетанное повышение уровней как S1P, так и BDNF. Первый активирует внутриклеточные каскады ERK/MAPK и PI3K/Akt, которые индуцируют транскрипционный фактор CREB, запускающий экспрессию гена и последующую секрецию нейротрофина клетками респираторной системы [47, 49]. Поскольку S1P выступает ап-регулятором BDNF, таргетное воздействие на S1P-рецепторы способно снизить патологическую активность этого фактора, купируя воспалительный процесс и бронхиальную гиперреактивность. В свою очередь, BDNF через рецепторы TrkB потенцирует эффекты сфинголипида, что замыкает порочный круг, приводя к гиперреактивности бронхов, сенситизации нейронов и прогрессированию воспаления.

Таким образом, можно предположить, что изменения липидного обмена при БА, а именно нарушения синтеза холестерина и сфинголипидов могут нарушать структуру липидных рафтов и влиять на BDNF-зависимые сигнальные пути, вовлеченные в развитие нейrogenного воспаления, гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей.

Заключение

Хроническое воспаление дыхательных путей при БА сопровождается ростом концентрации BDNF, который вносит существенный вклад в развитие нейrogenного компонента гиперреактивности бронхов и структурного ремоделирования тканей. В отличие от классических причин гиперпродукции этого нейротрофина, влияние липидных медиаторов на его экспрессию изучено в меньшей степени. Согласно имеющимся данным, оксипирины, образующиеся из ω -ПНЖК, индуцируют синтез BDNF посредством запуска воспалительного каскада в бронхолегочной системе. Так, дериваты арахидоновой кислоты (LTB₄, LTC₄, LTD₄, PGE₂, PGD₂ и тромбоксаны) и линолевой кислоты (13-NODE) активируют провоспалительные сигнальные пути. Стимулируя секрецию цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-13), данные медиаторы опосредованно усиливают экспрессию BDNF; кроме того, они имеют с нейротрофином общие внутриклеточные пути трансдукции сигналов. Напротив, оксипирины, происходящие из ω -3 ПНЖК, в частности, SPMs, играют ключевую роль в угасании воспаления, супрессируя продукцию провоспалительных цитокинов и нивелируя оксидативный стресс. В данном контексте логично предположить, что действие SPMs сфокусировано не на механическом снижении уровня BDNF, а на тонкой модуляции его сигнальной активности. Таким образом, SPMs могут рассматриваться в качестве регуляторов нейроиммунного воспаления при БА, способных восстанавливать физиологическую роль BDNF.

Дисбаланс липидного обмена при бронхиальной астме способен дезорганизовать архитектуру мембранных рафтов, искажая BDNF-зависимый сигналинг, ко-

торый вовлечен в процессы нейрогенного воспаления, бронхоспазма и структурной перестройки респираторного тракта. В данном контексте фундаментальное значение имеет исследование взаимного влияния S1P и BDNF через общие внутриклеточные каскады, а также определение их точного вклада в патогенез заболевания. Углубление представлений о сопряженности процессов нейроиммунной регуляции и липидного метаболизма с акцентом на функции липидов, как сигнальных медиаторов, позволит сформировать интегративную нейроиммунолипидную модель данной патологии и обосновать новые стратегии её таргетной терапии.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 124040100032-3)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 124040100032-3)

ЛИТЕРАТУРА

1. Grunwell J.R., Fitzpatrick A.M. Asthma phenotypes and biomarkers // *Respir. Care*. 2025. Vol.70, №6. P.649–674. <https://doi.org/10.1089/respcare.12352>
2. Sahnoun L., Bajbouj K., Mahboub B., Hamoudi R., Hamid Q. Targeting IL-13 and IL-4 in asthma: therapeutic implications on airway remodeling in severe asthma // *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2025. Vol.68, №1. Article number:44. <https://doi.org/10.1007/s12016-025-09045-2>
3. Sabu Kattuman E.E., Teegala L.R., Darzi S., Thodeti C.K., Paruchuri S. Leukotrienes: bridging the inflammatory gap in asthma and inflammatory bowel diseases (IBD) // *Compr. Physiol*. 2025. Vol.15, №3. Article number: 70022. <https://doi.org/10.1002/cph4.70022>
4. Ye Q., Barrett N., Balestrieri B. Bioactive lipids: accessible indicators toward improved diagnosis and treatment of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2022. Vol.150, №4. P.790–792. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.013>
5. Pavón-Romero G.F., Serrano-Pérez N.H., García-Sánchez L., Ramírez-Jiménez F., Terán L.M. Neuroimmune pathophysiology in asthma // *Front. Cell Dev. Biol*. 2021. Vol.9. Article number:663535. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.663535>
6. Vafae F., Shirzad S., Shamsi F., Boskabady M.H. Neuroscience and treatment of asthma, new therapeutic strategies and future aspects // *Life Sci*. 2022. Vol.292. Article number:120175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120175>
7. Chen Q., Jia N., Liu J., Xu C., Shi S., Wang F., Wang Z. Neuroimmune circuits in respiratory pathophysiology: decoding molecular crosstalk for precision therapeutic targeting // *Ann. Med*. 2026. Vol.58, №1. Article number:2620337. <https://doi.org/10.1080/07853890.2026.2620337>
8. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B., Voraphani N., Hu H., Zhou X., Holguin F., Wenzel S.E. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2015. Vol.53, №6. P.844–852. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0015OC>
9. Roos B.B., Teske J., Bhallamudi S., Pabelick C.M., Sathish V., Prakash Y.S. Neurotrophin regulation and signaling in airway smooth muscle // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2021. Vol.1304. P.109–121. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_7
10. Jing S., Li X., Liu W., Li X. Brain-derived neurotrophic factor inhibits the wound-healing and cell proliferative ability of human airway epithelial cells in asthmatic children // *Med. Sci. Monit*. 2020. Vol.26. Article number:923680. <https://doi.org/10.12659/MSM.923680>
11. Prakash Y.S., Martin R.J. Brain-derived neurotrophic factor in the airways // *Pharmacol. Ther*. 2014. Vol.143, №1. P.74–86. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.02.006>
12. Crosson T., Bhat S., Wang J.C., Salaun C., Fontaine E., Roversi K., Herzog H., Rafei M., Blunck R., Talbot S. Cytokines reprogram airway sensory neurons in asthma // *Cell Rep*. 2024. Vol.43, №12. Article number:115045. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115045>
13. Braun A., Lommatzsch M., Neuhaus-Steinmetz U., Quarcoo D., Glaab T., McGregor G.P., Fischer A., Renz H. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation // *Br. J. Pharmacol*. 2004. Vol.141, №3. P.431–440. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705638>
14. Hutchinson A.J., Chou C.-L., Israel D.D., Xu W., Regan J.W. Activation of EP2 prostanoid receptors in human glial cell lines stimulates the secretion of BDNF // *Neurochem. Int*. 2009. Vol.54, №7. P.439–446. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.01.018>
15. Yu Y., Jiang J. COX-2/PGE2 axis regulates hippocampal BDNF/TrkB signaling via EP2 receptor after prolonged seizures // *Epilepsia Open*. 2020. Vol.5, №3. P.418–431. <https://doi.org/10.1002/epi4.12409>
16. Haider K., Al Mulla Hummadi Y.M.K., Muhamad Guaim R., Ahmeid M. Montelukast altered BDNF and CHRNA7 gene expression were associated with behavioral changes in rats // *F1000Res*. 2025. Vol.14. Article number:963. <https://doi.org/10.12688/f1000research.169688.1>
17. Hsi L.C., Wilson L.C., Eling T.E. Opposing effects of 13-hydroxyoctadecadienoic acid on MAPK signalling pathways // *J. Biol. Chem*. 2002. Vol.277, №43. P.40558–40564. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203522200>
18. Wickstead E.S., Elliott B.T., Pokorny S., Biggs C., Getting S.J., McArthur S. Stimulation of the pro-resolving receptor Fpr2 reverses inflammatory microglial activity by suppressing NFκB activity // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. Vol.24, №21. Article number:15996. <https://doi.org/10.3390/ijms242115996>
19. Johnson R.K., Manke J., Campbell M., Armstrong M., Boorgula M.P., Pinheiro G., Santana C.V.N., Mathias R.A., Barnes K.C., Cruz A. Lipid mediators are detectable in the nasal epithelium and differ by asthma status in female subjects // *J. Allergy Clin. Immunol*.

2022. Vol.150, №4. P.965–971.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.026>

20. Miyata J., Fukunaga K., Iwamoto R., Isobe Y., Niimi K., Takamiya R., Takihara T., Tomomatsu K., Suzuki Y., Oguma T. Dys-regulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol.131, №2. P.353–360.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.048>

21. Suzuki S., Numakawa T., Shimazu K., Koshimizu H., Hara T., Hatanaka H., Mei L., Lu B. BDNF-induced recruitment of TrkB receptor into lipid rafts: roles in synaptic modulation // *J. Cell. Biol.* 2004. Vol.167, №6. P.1205–1215. <https://doi.org/10.1083/jcb.200404106>

22. Cannarozzo C., Fred S.M., Giryh M., Biojone C., Enkavi G., Róg T., Vattulainen I., Casarotto P.C., Castrén E. Cholesterol-recognition motifs in the transmembrane domain of the tyrosine kinase receptor family: the case of TRKB // *Eur. J. Neurosci.* 2021. Vol.53, №10. P.3311–3322. <https://doi.org/10.1111/ejn.15218>

23. Munsch T., Meis S., Lessmann V. Cholesterol depletion inhibits BDNF-dependent spike timing-dependent plasticity at thalamo-amygdala synapses // *Front. Cell. Neurosci.* 2026. Vol.20. Article number:1769264. <https://doi.org/10.3389/fncel.2026.1769264>

24. Viljetić B., Vukojević V., Ninković M. Lipid rafts: the maestros of cellular signalling // *Biomolecules.* 2024. Vol.14, №3. Article number:362. <https://doi.org/10.3390/biom14030362>

25. Quinville B.M., Deschenes N.M., Ryckman A.E., Walia J.S. A comprehensive review: sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, №11. Article number:5793. <https://doi.org/10.3390/ijms22115793>

26. Luthers C.R., Dunn T.M., Snow A.L. ORMDL3 and asthma: linking sphingolipid regulation to altered T cell function // *Front. Immunol.* 2020. Vol.11. Article number:597945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.597945>

27. Maguire T.J., Yung S., Ortiz-Zapater E., Kayode O.S., Till S., Corrigan C., Siew L.Q.C., Knock G.A., Woszczek G. Sphingosine-1-phosphate induces airway smooth muscle hyperresponsiveness and proliferation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023. Vol.152, №5. P.1131–1140.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.028>

28. Yoshida K. Abnormal saturated fatty acids and sphingolipid metabolism in asthma // *Respir. Investig.* 2024. Vol.62, №4. P.526–530. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2024.04.006>

29. Listyoko A.S., Okazaki R., Harada T., Inui G., Yamasaki A. Impact of obesity on airway remodeling in asthma: pathophysiological insights and clinical implications // *Front. Allergy.* 2024. Vol.5. Article number:1365801. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1365801>

30. Godinho-Silva C., Rendas M., Veiga-Fernandes H. Neuro-ILC interactions in host physiology and defence // *Eur. J. Immunol.* 2025. Vol.55, №8. Article number:70037. <https://doi.org/10.1002/eji.70037>

31. Warner W.S., Rose M., Yeoh S., Muhlestein W.E., Noroozi Gilandehi S., Mahan M.A. The neuroimmune microenvironment of peripheral nerve injury: mechanisms, pathophysiology, and therapeutic implications // *Front. Surg.* 2026. Vol.13. Article number:1745990. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2026.1745990>

32. Mueller K.L., Hines P.J., Travis J. Neuroimmunology // *Science.* 2016. Vol.353, №6301. P.760–761. <https://doi.org/10.1126/science.353.6301.760>

33. Chen J., Lai X., Song Y. Neuroimmune recognition and regulation in the respiratory system // *Eur. Respir. Rev.* 2024. Vol.33, №172. Article number:240008. <https://doi.org/10.1183/16000617.0008-2024>

34. Shouman K., Benarroch E.E. Peripheral neuroimmune interactions: selected review and some clinical implications // *Clin. Auton. Res.* 2021. Vol.31, №4. P.477–489. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00787-5>

35. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation // *J. Clin. Invest.* 2019. Vol.129, №4. P.1475–1482. <https://doi.org/10.1172/JCI124609>

36. Nockher W.A., Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into neuroimmune interaction // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol.117, №1. P.67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.029>

37. Mirzahassemi G., Adam J.M., Nasoohi S., El-Remessy A.B., Ishrat T. Lost in translation: neurotrophins biology and function in the neurovascular unit // *Neuroscientist.* 2023. Vol.29, №6. P.694–714. <https://doi.org/10.1177/10738584221104982>

38. Li Q., Hu Y.Z., Gao S., Wang P.F., Hu Z.L., Dai R.P. ProBDNF and its receptors in immune-mediated inflammatory diseases: novel insights into the regulation of metabolism and mitochondria // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1155333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155333>

39. Freeman M.R., Sathish V., Manlove L., Wang S., Britt R.D. Jr., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor and airway fibrosis in asthma // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2017. Vol.313, №2. P.L360–L370. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00580.2016>

40. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in croatian adults with asthma // *J. Pers. Med.* 2020. Vol.10, №4. Article number:189. <https://doi.org/10.3390/jpm10040189>

41. Wang M., Xie Y., Qin D. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases // *Brain Res. Bull.* 2021. Vol.166. P.172–184. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.11.005>

42. Shen W.Y., Luo C., Hurtado P.R., Liu X.J., Luo R.Y., Li H. Up-regulation of proBDNF/p75(NTR) signaling in antibody-secreting cells drives systemic lupus erythematosus // *Sci. Adv.* 2022. Vol.8, №3. Article number:eabj2797. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj2797>

43. Eggert S., Kins S., Endres K., Brigadski T. Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPP α /A β -signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease // *Biol. Chem.* 2022. Vol.403, №1. P.43–71. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0330>

44. Kanato Y., Ono S., Kitajima K., Sato C. Complex formation of a brain-derived neurotrophic factor and glycosaminoglycans // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009. Vol.73, №12. P.2735–2741. <https://doi.org/10.1271/bbb.90637>

45. Wang Y., Liang J., Xu B., Yang J., Wu Z., Cheng L. TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury // *Life Sci.* 2024. Vol.336. Article number:122282. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122282>
46. Zhao Y., Li X., Xu Z., Hao L., Zhang Y., Liu Z. PI3K-AKT-mTOR signaling pathway: the intersection of allergic asthma // *Pharmazie.* 2019. Vol.74, №10. P.598–600. <https://doi.org/10.1691/ph.2019.9080>
47. Saleem S. Targeting MAPK signaling: a promising approach for treating inflammatory lung disease // *Pathol. Res. Pract.* 2024. Vol.254. Article number:155122. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155122>
48. Zarneshan S.N., Fakhri S., Khan H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach // *Pharmacol. Res.* 2022. Vol.177. Article number:106099. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106099>
49. Raslan A.A., Abdel Baky N.A., Shehata A.M., El-Latif H.A.A. Modulation of CREB and its associated upstream signaling pathways in pesticide-induced neurotoxicity // *Mol. Cell. Biochem.* 2022. Vol.477, №1. P.2621–2642. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04472-7>
50. Chen R., Chen W., Li P., Zhao Y., Zeng Q., Chen W., Cao D. Function and application of brain-derived neurotrophic factor precursors (review) // *Int. J. Mol. Med.* 2025. Vol.56, №1. Article number:105. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5546>
51. Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021. Vol.27, №1. P.54–60. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000743>
52. Tholozan F.M.D., Gribbon C., Li Z., Goldberg M.W., Prescott A.R., McKie N. FGF-2 release from the lens capsule by MMP-2 maintains lens epithelial cell viability // *Mol. Biol. Cell.* 2007. Vol.18, №11. P.4222–4231. <https://doi.org/10.1091/mbc.E06-05-0416>
53. Kim J., Kim R.J., Lee S.B., Suh M.C. Protein-protein interactions in fatty acid elongase complexes are important for very-long-chain fatty acid synthesis // *J. Exp. Bot.* 2022. Vol.73, №9. P.3004–3017. <https://doi.org/10.1093/jxb/erab543>
54. Kytikova O., Denisenko Y., Novgorodtseva T., Kovalenko I., Antonyuk M. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma // *Russ. Open Med. J.* 2023. Vol.1, №12. Article number:2. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
55. Biernacki M., Skrzydlewska E. Metabolic pathways of eicosanoids-derivatives of arachidonic acid and their significance in skin // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2025. Vol.30. Article number:7. <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00685-y>
56. Picado C., Machado-Carvalho L., Roca-Ferrer J. Low prostaglandin E2 but high prostaglandin D2, a paradoxical dissociation in arachidonic acid metabolism in aspirin-exacerbated airway disease: role of airway epithelium // *J. Clin. Med.* 2024. Vol.13, №23. Article number:7416. <https://doi.org/10.3390/jcm13237416>
57. Tassan Mazzocco M., Murtaj V., Martins D., Schellino R., Coliva A., Toninelli E., Vercelli A., Turkheimer F., Belloli S., Moresco R.M. Exploring the neuroprotective effects of montelukast on brain inflammation and metabolism in a rat model of quinolinic acid-induced striatal neurotoxicity // *J. Neuroinflammation.* 2023. Vol.20, №1. Article number:34. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02714-z>
58. Zhang J., Li Z., Fan M., Jin W. Lipoxins in the nervous system: brighter prospects for neuroprotection // *Front. Pharmacol.* 2022. Vol.13. Article number:781889. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.781889>
59. Mabalirajan U., Rehman R., Ahmad T., Kumar S., Singh S., Leishangthem G.D., Aich J., Kumar M., Khanna K., Singh V.P., Dinda A.K., Biswal S., Agrawal A., Ghosh B. Linoleic acid metabolite drives severe asthma by causing airway epithelial injury // *Sci. Rep.* 2013. Vol.3. Article number:1349. <https://doi.org/10.1038/srep01349>
60. Serhan C.N. Novel pro-resolving lipid mediators in inflammation are leads for resolution physiology // *Nature.* 2014. Vol.510, №7503. P.92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
61. Yu C.X., Shi Z.A., Ou G.C., Chen X.J., Liu Q., Zeng D., Nie X.J., Chen J.J. Maresin-2 alleviates allergic airway inflammation in mice by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome, Th2 type immune response and oxidative stress // *Mol. Immunol.* 2022. Vol.146. P.78–86. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.03.118>
62. Ou G., Liu Q., Yu C., Chen X., Zhang W., Chen Y., Wang T., Luo Y., Jiang G., Zhu M. The protective effects of maresin 1 in the OVA-induced asthma mouse model // *Mediators Inflamm.* 2021. Vol.2021. Article number:4131420. <https://doi.org/10.1155/2021/4131420>
63. Antunes G.L., Silveira J.S., Luft C., Greggio S., Venturin G.T., Schmitz F., Biasibetti-Brendler H., Vuolo F., Dal-Pizzol F., da Costa J.C., Wyse A.T.S., Pitrez P.M., da Cunha A.A. Airway inflammation induces anxiety-like behavior through neuroinflammatory, neurochemical, and neurometabolic changes in an allergic asthma model // *Metab. Brain Dis.* 2022. Vol.37, №4. P.911–926. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00907-8>
64. Tong L., Balazs R., Soaiampornkul R., Thangnipon W., Cotman C.W. Interleukin-1 beta impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction // *Neurobiol. Aging.* 2008. Vol.29, №9. P.1380–1393. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.027>
65. Ortega Á., Duran P., Garrido B., Manzano A., Navarro C., Silva A., Rojas M., De Sanctis J.B., Radzioch D., Rivera-Porras D., Paredes C.S., Bermúdez V. Specialized pro-resolving lipid mediators in pulmonary diseases: molecular and therapeutic implications // *Molecules.* 2025. Vol.30, №10. Article number:2212. <https://doi.org/10.3390/molecules30102212>
66. Krishnamoorthy N., Burkett P.R., Dalli J., Abdounour R.-E.E., Colas R., Ramon S., Phipps R.P., Petasis N.A., Kuchroo V.K., Serhan C.N. Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation // *J. Immunol.* 2015. Vol.194, №3. P.863–867. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402534>
67. Mukherjee P.K., Marcheselli V.L., Barreiro S., Hu J., Bok D., Bazan N.G. Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007. Vol.104, №32. P.13152–13157. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705949104>
68. Assaife-Lopes N., Sousa V.C., Pereira D.B., Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Regulation of TrkB receptor translocation to lipid rafts by adenosine A(2A) receptors and its functional implications for BDNF-induced regulation of synaptic plasticity // *Purinergic.*

Signal. 2014. Vol.10, №2. P.251–267. <https://doi.org/10.1007/s11302-013-9383-2>. Erratum in: Purinergic. Signal. 2024; Vol.20, №3. Article number:313. <https://doi.org/10.1007/s11302-024-10011-4>

69. Chen Y., Checa A., Zhang P., Huang M., Kelly R.S., Kim M. Sphingolipid classes and the interrelationship with pediatric asthma and asthma risk factors // *Allergy*. 2024. Vol.79, №2. P.404–418. <https://doi.org/10.1111/all.15942>

70. Heras A.F., Brown S., Worgall T.S., Perez-Zoghbi J.F., Worgall S. Sphingosine-1-phosphate – sphinganine-1-phosphate imbalance drives airway hyperreactivity // *medRxiv*. 2026. Article number:2026.03.15.26348448. <https://doi.org/10.64898/2026.03.15.26348448>

71. Ha A.W., Garcia J.G.N., Dudek S.M. S1PR2 signaling in the lung: understanding its role in health and disease // *Cells*. 2026. Vol.15, №1. Article number:10. <https://doi.org/10.3390/cells15010010>

72. Yang J., Zhong W., Li Q., Zhang W., Lin W., Fan X., He Y., Ma N. Sphingosine-1-phosphate signaling in respiratory diseases: mechanisms and therapeutic perspectives // *Int. Immunopharmacol.* 2025. Vol.166. Article number:115578. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115578>

REFERENCES

1. Grunwell J.R., Fitzpatrick A.M. Asthma phenotypes and biomarkers. *Respir. Care* 2025; 70(6):649–674. <https://doi.org/10.1089/respcare.12352>

2. Sahnoun L., Bajbouj K., Mahboub B., Hamoudi R., Hamid Q. Targeting IL-13 and IL-4 in asthma: therapeutic implications on airway remodeling in severe asthma. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2025; 68(1):44. <https://doi.org/10.1007/s12016-025-09045-2>

3. Sabu Kattuman E.E., Teegala L.R., Darzi S., Thodeti C.K., Paruchuri S. Leukotrienes: bridging the inflammatory gap in asthma and inflammatory bowel diseases (IBD). *Compr. Physiol.* 2025; 15(3):70022. <https://doi.org/10.1002/cph4.70022>

4. Ye Q., Barrett N., Balestrieri B. Bioactive lipids: accessible indicators toward improved diagnosis and treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 150(4):790–792. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.013>

5. Pavón-Romero G.F., Serrano-Pérez N.H., García-Sánchez L., Ramírez-Jiménez F., Terán L.M. Neuroimmune pathophysiology in asthma. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9:663535. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.663535>

6. Vafaei F., Shirzad S., Shamsi F., Boskabady M.H. Neuroscience and treatment of asthma, new therapeutic strategies and future aspects. *Life Sci.* 2022; 292:120175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120175>

7. Chen Q., Jia N., Liu J., Xu C., Shi S., Wang F., Wang Z. Neuroimmune circuits in respiratory pathophysiology: decoding molecular crosstalk for precision therapeutic targeting. *Ann. Med.* 2026; 58(1):2620337. <https://doi.org/10.1080/07853890.2026.2620337>

8. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B., Voraphani N., Hu H., Zhou X., Holguin F., Wenzel S.E. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53(6):844–852. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0015OC>

9. Roos B.B., Teske J., Bhallamudi S., Pabelick C.M., Sathish V., Prakash Y.S. Neurotrophin regulation and signaling in airway smooth muscle. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1304:109–121. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_7

10. Jing S., Li X., Liu W., Li X. Brain-derived neurotrophic factor inhibits the wound-healing and cell proliferative ability of human airway epithelial cells in asthmatic children. *Med. Sci. Monit.* 2020; 26:923680. <https://doi.org/10.12659/MSM.923680>

11. Prakash Y.S., Martin R.J. Brain-derived neurotrophic factor in the airways. *Pharmacol. Ther.* 2014; 143(1):74–86. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.02.003>

12. Crosson T., Bhat S., Wang J.C., Salaun C., Fontaine E., Roversi K., Herzog H., Rafei M., Blunck R., Talbot S. Cytokines reprogram airway sensory neurons in asthma. *Cell Rep.* 2024; 43(12):115045. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115045>

13. Braun A., Lommatzsch M., Neuhaus-Steinmetz U., Quarcoo D., Glaab T., McGregor G.P., Fischer A., Renz H. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141(3):431–440. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705638>

14. Hutchinson A.J., Chou C.-L., Israel D.D., Xu W., Regan J.W. Activation of EP2 prostanoid receptors in human glial cell lines stimulates the secretion of BDNF. *Neurochem. Int.* 2009; 54(7):439–446. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.01.018>

15. Yu Y., Jiang J. COX-2/PGE2 axis regulates hippocampal BDNF/TrkB signaling via EP2 receptor after prolonged seizures. *Epilepsia Open* 2020; 5(3):418–431. <https://doi.org/10.1002/epi4.12409>

16. Haider K., Al Mulla Hummadi Y.M.K., Muhamad Guaim R., Ahmeid M. Montelukast altered BDNF and CHRNA7 gene expression were associated with behavioral changes in rats. *F1000Res.* 2025; 14:963. <https://doi.org/10.12688/f1000research.169688.1>

17. Hsi L.C., Wilson L.C., Eling T.E. Opposing effects of 13-hydroxyoctadecadienoic acid on MAPK signalling pathways. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(43):40558–40564. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203522200>

18. Wickstead E.S., Elliott B.T., Pokorny S., Biggs C., Getting S.J., McArthur S. Stimulation of the pro-resolving receptor Fpr2 reverses inflammatory microglial activity by suppressing NFkB activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(21):15996. <https://doi.org/10.3390/ijms242115996>

19. Johnson R.K., Manke J., Campbell M., Armstrong M., Boorgula M.P., Pinheiro G., Santana C.V.N., Mathias R.A., Barnes K.C., Cruz A. Lipid mediators are detectable in the nasal epithelium and differ by asthma status in female subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 150(4):965–971.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.026>

20. Miyata J., Fukunaga K., Iwamoto R., Isobe Y., Niimi K., Takamiya R., Takihara T., Tomomatsu K., Suzuki Y., Oguma T. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(2):353–360.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.048>

21. Suzuki S., Numakawa T., Shimazu K., Koshimizu H., Hara T., Hatanaka H., Mei L., Lu B. BDNF-induced recruitment of TrkB receptor into lipid rafts: roles in synaptic modulation. *J. Cell Biol.* 2004;167(6):1205–1215. <https://doi.org/10.1083/jcb.200404106>

22. Cannarozzo C., Fred S.M., Giryh M., Biojone C., Enkavi G., Róg T., Vattulainen I., Casarotto P.C., Castrén E. Cholesterol-recognition motifs in the transmembrane domain of the tyrosine kinase receptor family: the case of TRKB. *Eur. J. Neurosci.* 2021; 53(10):3311–3322. <https://doi.org/10.1111/ejn.15218>

23. Munsch T., Meis S., Lessmann V. Cholesterol depletion inhibits BDNF-dependent spike timing-dependent plasticity at thalamo-amygdala synapses. *Front. Cell. Neurosci.* 2026; 20:1769264. <https://doi.org/10.3389/fncel.2026.1769264>
24. Viljetić B., Vukojević V., Ninković M. Lipid rafts: the maestros of cellular signaling. *Biomolecules* 2024; 14(3):362. <https://doi.org/10.3390/biom14030362>
25. Quinville B.M., Deschenes N.M., Ryckman A.E., Walia J.S. A comprehensive review: sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11):5793. <https://doi.org/10.3390/ijms22115793>
26. Luthers C.R., Dunn T.M., Snow A.L. ORMDL3 and asthma: linking sphingolipid regulation to altered T cell function. *Front. Immunol.* 2020; 11:597945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.597945>
27. Maguire T.J., Yung S., Ortiz-Zapater E., Kayode O.S., Till S., Corrigan C., Siew L.Q.C., Knock G.A., Woszczek G. Sphingosine-1-phosphate induces airway smooth muscle hyperresponsiveness and proliferation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 152(5):131–1140.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.028>
28. Yoshida K. Abnormal saturated fatty acids and sphingolipid metabolism in asthma. *Respir. Investig.* 2024; 62(4):526–530. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2024.04.006>
29. Listyoko A.S., Okazaki R., Harada T., Inui G., Yamasaki A. Impact of obesity on airway remodeling in asthma: pathophysiological insights and clinical implications. *Front. Allergy* 2024; 5:1365801. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1365801>
30. Godinho-Silva C., Rendas M., Veiga-Fernandes H. Neuro-ILC interactions in host physiology and defence. *Eur. J. Immunol.* 2025; 55(8):70037. <https://doi.org/10.1002/eji.70037>
31. Warner W.S., Rose M., Yeoh S., Muhlestein W.E., Noroozi Gilandehi S., Mahan M.A. The neuroimmune microenvironment of peripheral nerve injury: mechanisms, pathophysiology, and therapeutic implications. *Front. Surg.* 2026; 13:1745990. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2026.1745990>
32. Mueller K.L., Hines P.J., Travis J. Neuroimmunology. *Science* 2016; 353(6301):760–761. <https://doi.org/10.1126/science.353.6301.760>
33. Chen J., Lai X., Song Y. Neuroimmune recognition and regulation in the respiratory system. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33(172):240008. <https://doi.org/10.1183/16000617.0008-2024>
34. Shouman K., Benarroch E.E. Peripheral neuroimmune interactions: selected review and some clinical implications. *Clin. Auton. Res.* 2021; 31(4):477–489. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00787-5>
35. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(4):1475–1482. <https://doi.org/10.1172/JCI124609>
36. Nockher W.A., Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into neuroimmune interaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117(1):67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.029>
37. Mirzahosseini G., Adam J.M., Nasoohi S., El-Remessy A.B., Ishrat T. Lost in translation: neurotrophins biology and function in the neurovascular unit. *Neuroscientist* 2023; 29(6):694–714. <https://doi.org/10.1177/10738584221104982>
38. Li Q., Hu Y.Z., Gao S., Wang P.F., Hu Z.L., Dai R.P. ProBDNF and its receptors in immune-mediated inflammatory diseases: novel insights into the regulation of metabolism and mitochondria. *Front. Immunol.* 2023; 14:1155333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155333>
39. Freeman M.B., Sathish V., Manlove L., Wang S., Britt R.D. Jr., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor and airway fibrosis in asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2017; 313(2):L360–L370. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00580.2016>
40. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in Croatian adults with asthma. *J. Pers. Med.* 2020; 10(4):189. <https://doi.org/10.3390/jpm10040189>
41. Wang M., Xie Y., Qin D. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Brain Res. Bull.* 2021; 166:172–184. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.11.005>
42. Shen W.T., Luo C., Hurtado P.R., Liu X.J., Luo R.Y., Li H. Up-regulation of proBDNF/p75(NTR) signaling in antibody-secreting cells drives systemic lupus erythematosus. *Sci. Adv.* 2022; 8(3):eabj2797. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj2797>
43. Eggert S., Kins S., Endres K., Brigadski T. Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPP α /A β -signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease. *Biol. Chem.* 2022; 403(1):43–71. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0330>
44. Kanato Y., Ono S., Kitajima K., Sato C. Complex formation of a brain-derived neurotrophic factor and glycosaminoglycans. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009; 73(12):2735–2741. <https://doi.org/10.1271/bbb.90637>
45. Wang Y., Liang J., Xu B., Yang J., Wu Z., Cheng L. TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury. *Life Sci.* 2024; 336:122282. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122282>
46. Zhao Y., Li X., Xu Z., Hao L., Zhang Y., Liu Z. PI3K-AKT-mTOR signaling pathway: the intersection of allergic asthma. *Pharmazie* 2019; 74(10):598–600. <https://doi.org/10.1691/ph.2019.9080>
47. Saleem S. Targeting MAPK signaling: A promising approach for treating inflammatory lung disease. *Pathol. Res. Pract.* 2024; 254:155122. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155122>
48. Zarneshan S.N., Fakhri S., Khan H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach. *Pharmacol. Res.* 2022; 177:106099. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106099>
49. Raslan A.A., Abdel Baky N.A., Shehata A.M., El-Latif H.A.A. Modulation of CREB and its associated upstream signaling pathways in pesticide-induced neurotoxicity. *Mol. Cell. Biochem.* 2022; 477(1):2621–2642. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04472-7>
50. Chen R., Chen W., Li P., Zhao Y., Zeng Q., Chen W., Cao D. Function and application of brain-derived neurotrophic factor precursors (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2025; 56(1):105. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5546>
51. Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of

- asthma and related pulmonary diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27(1):54–60. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000743>
52. Tholozan F.M.D., Gribbon C., Li Z., Goldberg M.W., Prescott A.R., McKie N. FGF-2 release from the lens capsule by MMP-2 maintains lens epithelial cell viability. *Mol. Biol. Cell* 2007; 18(11):4222–4231. <https://doi.org/10.1091/mbc.E06-05-0416>
53. Kim J., Kim R.J., Lee S.B., Suh M.C. Protein-protein interactions in fatty acid elongase complexes are important for very-long-chain fatty acid synthesis. *J. Exp. Bot.* 2022; 73(9):3004–3017. <https://doi.org/10.1093/jxb/erab543>
54. Kytikova O., Denisenko Y., Novgorodtseva T., Kovalenko I., Antonyuk M. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma. *Russ. Open Med. J.* 2023; 1(12):2. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
55. Biernacki M., Skrzydlewska E. Metabolic pathways of eicosanoids – derivatives of arachidonic acid and their significance in skin. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2025; 30:7. <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00685-y>
56. Picado C., Machado-Carvalho L., Roca-Ferrer J. Low prostaglandin E2 but high prostaglandin D2, a paradoxical dissociation in arachidonic acid metabolism in aspirin-exacerbated airway disease: role of airway epithelium. *J. Clin. Med.* 2024; 13(23):7416. <https://doi.org/10.3390/jcm13237416>
57. Tassan Mazzocco M., Murtaj V., Martins D., Schellino R., Coliva A., Toninelli E., Vercelli A., Turkheimer F., Belloli S., Moresco R.M. Exploring the neuroprotective effects of montelukast on brain inflammation and metabolism in a rat model of quinolinic acid-induced striatal neurotoxicity. *J. Neuroinflammation* 2023; 20(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02714-z>
58. Zhang J., Li Z., Fan M., Jin W. Lipoxins in the nervous system: brighter prospects for neuroprotection. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:781889. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.781889>
59. Mabalirajan U., Rehman R., Ahmad T., Kumar S., Singh S., Leishangthem G.D., Aich J., Kumar M., Khanna K., Singh V.P., Dinda A.K., Biswal S., Agrawal A., Ghosh B. Linoleic acid metabolite drives severe asthma by causing airway epithelial injury. *Sci. Rep.* 2013; 3:1349. <https://doi.org/10.1038/srep01349>
60. Serhan C.N. Novel pro-resolving lipid mediators in inflammation are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510(7503):92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
61. Yu C.X., Shi Z.A., Ou G.C., Chen X.J., Liu Q., Zeng D., Nie X.J., Chen J.J. Maresin-2 alleviates allergic airway inflammation in mice by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome, Th2 type immune response and oxidative stress. *Mol. Immunol.* 2022; 146:78–86. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.03.118>
62. Ou G., Liu Q., Yu C., Chen X., Zhang W., Chen Y., Wang T., Luo Y., Jiang G., Zhu M. The protective effects of maresin 1 in the OVA-induced asthma mouse model. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021:4131420. <https://doi.org/10.1155/2021/4131420>
63. Antunes G.L., Silveira J.S., Luft C., Greggio S., Venturin G.T., Schmitz F., Biasibetti-Brendler H., Vuolo F., Dal-Pizzol F., da Costa J.C., Wyse A.T.S., Pitrez P.M., da Cunha A.A. Airway inflammation induces anxiety-like behavior through neuroinflammatory, neurochemical, and neurometabolic changes in an allergic asthma model. *Metab. Brain Dis.* 2022; 37(4):911–926. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00907-8>
64. Tong L., Balazs R., Soaiampornkul R., Thangnipon W., Cotman C.W. Interleukin-1 beta impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction. *Neurobiol. Aging* 2008; 29(9):1380–1393. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.027>
65. Ortega Á., Duran P., Garrido B., Manzano A., Navarro C., Silva A., Rojas M., De Sanctis J.B., Radzioch D., Rivera-Porras D., Paredes C.S., Bermúdez V. Specialized pro-resolving lipid mediators in pulmonary diseases: molecular and therapeutic implications. *Molecules* 2025; 30(10):2212. <https://doi.org/10.3390/molecules30102212>
66. Krishnamoorthy N., Burkett P.R., Dalli J., Abdunour R.-E.E., Colas R., Ramon S., Phipps R.P., Petasis N.A., Kuchroo V.K., Serhan C.N. Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J. Immunol.* 2015; 194(3):863–867. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402534>
67. Mukherjee P.K., Marcheselli V.L., Barreiro S., Hu J., Bok D., Bazan N.G. Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(32):13152–13157. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705949104>
68. Assaife-Lopes N., Sousa V.C., Pereira D.B., Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Regulation of TrkB receptor translocation to lipid rafts by adenosine A(2A) receptors and its functional implications for BDNF-induced regulation of synaptic plasticity. *Purinergic. Signal.* 2014; 10(2):251–267. <https://doi.org/10.1007/s11302-013-9383-2>. Erratum in: *Purinergic. Signal.* 2024; 20(3):313. <https://doi.org/10.1007/s11302-024-10011-4>
69. Chen Y., Checa A., Zhang P., Huang M., Kelly R.S., Kim M. Sphingolipid classes and the interrelationship with pediatric asthma and asthma risk factors. *Allergy* 2024; 79(2):404–418. <https://doi.org/10.1111/all.15942>
70. Heras A.F., Brown S., Worgall T.S., Perez-Zoghbi J.F., Worgall S. Sphingosine-1-phosphate - sphinganine-1-phosphate imbalance drives airway hyperreactivity. *medRxiv* 2026; 2026.03.15.26348448. <https://doi.org/10.64898/2026.03.15.26348448>
71. Ha A.W., Garcia J.G.N., Dudek S.M. S1PR2 signaling in the lung: understanding its role in health and disease. *Cells* 2026; 15(1):10. <https://doi.org/10.3390/cells15010010>
72. Yang J., Zhong W., Li Q., Zhang W., Lin W., Fan X., He Y., Ma N. Sphingosine-1-phosphate signaling in respiratory diseases: mechanisms and therapeutic perspectives. *Int. Immunopharmacol.* 2025; 166:115578. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115578>

Информация об авторах:

Оксана Юрьевна Кыткова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: kytikova@yandex.ru

Татьяна Павловна Новгородцева, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

Марина Владимировна Антоныук, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Вера Васильевна Кнышова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-7369>; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru

Author information:

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Senior Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: kytikova@yandex.ru

Tatiana P. Novgorodtseva, PhD, DSc (Biol.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Vera V. Knyshova, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-7369>; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Tatiana A. Gvozdenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru

Поступила 18.06.2026
Принята к печати 30.07.2026

Received June 18, 2026
Accepted July 30, 2026