

Обзор
УДК 616.5-002.73: 616.8-07
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-119-124>

Роль фактора роста нервов (NGF) в патогенезе лепры

А.В. Луценко^{1,2}, Л.В. Сароянц^{1,3}

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия

³Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Людмила Валентиновна Сароянц, luda_saroyants@mail.ru

Аннотация. Лепра — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое *M. leprae*, с преимущественным поражением кожи и периферической нервной системы. В настоящее время лепра в основном диагностируется клиницистами с использованием бактериоскопических исследований скарификатов и биопсии кожи. Однако разработка и применение новых диагностических критериев, особенно связанных с повреждением нервных волокон, остается актуальной задачей современной лепрологии. В настоящем обзоре рассмотрена важная роль нейротрофического фактора (фактор роста нервов, NGF) в патогенезе поражения нервной системы при лепре, установлена взаимосвязь уровней NGF с формами заболевания. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, поиск проводился по базам данных “Scopus”, “PubMed”, “Web of Science”, “eLIBRARY”.

Ключевые слова: лепра, обзор, *Mycobacterium leprae*, фактор роста нервов, нейротрофины, шванновские клетки.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Луценко А.В., Сароянц Л.В. Роль фактора роста нервов (NGF) в патогенезе лепры. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):119-124. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-119-124

The role of nerve growth factor (NGF) in the pathogenesis of leprosy

A.V. Lutsenko^{1,2}, L.V. Saroyants^{1,3}

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russia

³Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Liudmila V. Saroyants, luda_saroyants@mail.ru

Abstract. Leprosy is a chronic infectious disease caused by *M. leprae* with a primary lesion of the skin and peripheral nervous system. Currently, clinicians using bacterioscopic studies of scarification and skin biopsy mainly diagnose leprosy. However, the development and application of new diagnostic criteria, especially those associated with damage to nerve fibers, remains an urgent task of modern leprology. This review considers the important role of neurotrophic factor (nerve growth factor, NGF) in the pathogenesis of nervous system damage in leprosy and establishes the relationship between NGF levels and forms of the disease. The review includes data from foreign and domestic articles; the search was carried out using the “Scopus”, “PubMed”, “Web of Science”, “eLIBRARY” databases.

Keywords: leprosy, *Mycobacterium leprae*, nerve growth factor, neurotrophins, Schwann cells

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Lutsenko A.V., Saroyants L.V. The role of nerve growth factor (NGF) in the pathogenesis of leprosy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):119-124. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-119-124

Особенности иммунного ответа при поражении нервной системы возбудителем лепры *Mycobacterium leprae* (введение)

Лепра — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), характеризующееся разнообразными по клиническим проявлениям поражениями кожи, слизистых верхних дыхательных путей, периферической нервной системы, костно-мышечного аппарата и внутренних органов [1, 2]. В основе современной классификации лепры, по Ридли-Джоплингу, лежит деление больных в зависимости от состояния их иммунологической реактивности по отношению к *M. leprae*, отражающейся в клинических проявлениях, а

также в данных гистопатологических, бактериоскопических и иммунобиологических исследованиях. Лепрозный процесс рассматривается как непрерывный спектр иммунопатологических изменений между туберкулоидным и лепроматозным типами лепры, называемыми полярными типами, с выделением трёх пограничных и недифференцированной форм [3, 4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пришла к заключению о необходимости клинической классификации в зависимости от бактериологической нагрузки и предложила выделять многобактериальную лепру (МБ) и малобактериальную лепру (РВ) [2]. При РВ форме заболевания возникает интенсивный клеточно-опосредованный иммунный ответ,

предотвращающий пролиферацию микобактерий в отличие от МВ-лепры, при которой иммунный ответ напротив способствуют диссеминации возбудителя в фагосомах макрофагов. При пограничных формах у пациентов выявляются иммунологические и гистопатологические характеристики, приближающиеся к полярным формам заболевания [5]. Одним из наиболее серьезных и тяжелых клинических осложнений лепрозного процесса является нарушение функции периферической нервной системы [6]. Лепра является наиболее частой причиной нетравматической невропатии и представляет классический пример инфекционного нейродегенеративного заболевания периферической нервной системы. *M. leprae* потенциально может инфицировать шванновские клетки в периферической нервной системе и вызывать расстройство сенсорных, моторных и вегетативных нервных функций [7]. Степень инвалидизации больного лепрой классифицируют как 0-ю степень (нарушения чувствительности не обнаруживают, деформацию стоп, кистей и глаз не видно), 1-ю степень (появляется расстройство чувствительности без деформации стоп, кистей или выраженных нарушений зрения) и 2-ю степень (с необратимыми неврологическими повреждениями) [8]. Многочисленные исследования доказывают, что более четверти пациентов с лепрой имеют ту или иную степень инвалидности, а около половины этих пациентов имеют инвалидность, связанную с серьезными деформациями конечностей [3, 6, 9–11].

Поражение нервных клеток при лепре является результатом демиелинизации периферических нервных клеток. Возникшая невропатия, вызванная локализацией микобактерий лепры в нервных окончаниях и шванновских клетках, индуцирует ответ, опосредованный макрофагами и другими клетками, и в конечном итоге приводит к иммуноопосредованным поражениям [12, 13]. Одной из стратегий выявления ранней дисфункции периферических нервов при лепре является распознавание поведения шванновских клеток посредством изменения маркеров синтеза миелиновой оболочки. Когда шванновские клетки сталкиваются с повреждением, в качестве автономного защитного механизма они восстанавливают состояние посредством ремиелинизации. На этот процесс, в частности, влияют такие факторы, как нейротрофины.

Биологические аспекты и механизмы действия фактора роста нервов (NGF)

Нейротрофины — группа близкородственных полипептидов, стимулирующих и контролирующих нейрогенез в центральной и периферической нервной системе [14–16]. Нейротрофины млекопитающих включают четыре основных нейротрофических фактора (фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4)), схожие по химической структуре, но различающиеся по принципу действия [17]. К настоящему моменту наиболее изученным представителем семейства нейротрофинов является фактор роста нервов (NGF). По современным представлениям, это секретируемый димерный белок с молекулярным весом 26 кДа, содержащий 118 аминокислотных остатков [17–19]. Впервые фактор роста нервов

был описан R. Levi-Montalcini, а затем показана его ключевая роль в дифференцировке, созревании и сохранении целостности симпатических и сенсорных нейронов [20].

Известно, что протеолитические реакции способствуют синтезу зрелых молекул NGF из их предшественников пронеитрофинов (proNGF), также обладающих биологической активностью. В то время как зрелые нейротрофины способствуют выживанию нейронов, пронеитрофины оказывают противоположное, проапоптотическое действие [21].

Рецепторы NGF играют важную роль в модуляции болевого сигнала при различных физиологических и патологических состояниях, а генетические и метаболические особенности (например, при диабете,) способствуют специфической активности пронеитрофинов (proNGF) в эффекторных клетках или нейронах [22].

NGF играет важную роль в развитии и поддержании клеточных фенотипов в периферической нервной системе, а также в сохранении целостности холинергических нервов в центральной нервной системе [23]. NGF эндогенно продуцируется во время развития и созревания несколькими типами клеток, включая нейроны, шванновские клетки, олигодендроциты, лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, кератиноциты и фибробласты. Его основной функцией в нервной системе является участие в воспалительных процессах и иммунных реакциях [24]. Шванновские клетки продуцируют NGF в ответ на дегенерацию аксонов. NGF препятствует поражению шванновских клеток, то есть низкий уровень данного фактора может способствовать развитию невропатии [25]. Однако в то время, как уровни NGF резко снижены в пораженных нервных стволах у больных с нейропатическими поражениями, у больных с хронической кожной гипералгезией наблюдается локальное повышение уровней NGF [25]. Концентрация NGF увеличивается во время воспалительных процессов в тканях, вызывая гипералгезию за счёт прямой активации ноцицепторов, что приводит к активации центральной нервной системы и нейрогенному воспалению [26]. В свою очередь, этот процесс приводит к высвобождению гистамина и увеличению количества тучных клеток и других клеток иммунной системы. Воспалительный отёк может вызывать дегенерацию нервных волокон. Показана положительная корреляция между уровнями NGF, NGF-R (рецептор нейротрофинов LINGFR или p75) и TGF- β (трансформирующий фактор роста). Это свидетельствует о синергических свойствах вышеперечисленных факторов, препятствующих уязвимости тканей при повреждении нервов [27]. Получены данные о том, что NGF восстанавливает чувствительность и оказывает пролиферативное и антиапоптотическое действие на кератиноциты и эндотелиальные клетки, способствует восстановлению болевой чувствительности и, соответственно, предотвращает развитие трофических язв, связанных с потерей ноцицепции [12, 25]. Установлено, что NGF участвуют в регулировании формирования и заживления тканей. При заживлении тканей NGF активирует процессы, связанные с восстановлением иннервации [27, 28], стимулирует миграцию фибробластов, а также оказывает пролиферативное и антиапоптотическое действие на кератиноциты и эндотелиальные клетки [29, 30]. Более того, NGF играет двойную роль в

выживании и гибели нейронов [31–33]. Исследования показали, что нейротрофины и их рецепторы, в том числе и NGF, широко экспрессируются в тканях скелета, участвуют в хондрогенезе, остеобластогенезе и остеокластогенезе, а также в регуляции процессов формирования и заживления тканей [34].

Повреждение периферического нерва или любое патологическое состояние, вызывающее разрыв между органом-мишенью и телом нервной клетки, действует как сигнал, побуждающий ненервные клеточные популяции (например, фибробласты) продуцировать NGF. Индукция синтеза NGF в этих клетках также модулируется цитокинами, которые проникают в место повреждения нерва, где инициируется регенерация нерва [35]. Кроме того, было показано, что NGF играет важную роль в воздействии на специфические реакции на повреждение посредством провоспалительного воздействия на нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и Т-лимфоциты [36]. Взаимодействия NGF в тканевом микроокружении сложны, и его связь с TNF- α , который может индуцировать апоптоз в шванновских клетках путем связывания со специфическими рецепторами смерти, может приводить к антагонистическим эффектам. Это связано с тем, что NGF может активировать сигналы выживания в клетке-мишени. Один и тот же цитокин может оказывать антагонистическое действие в зависимости от его взаимодействия со специфическими рецепторами, а внутриклеточный каскад активируется после активации этих рецепторов [37]. Это подтверждает предположение о том, что NGF играет решающую роль в процессе миелинизации шванновских клеток в периферической нервной системе.

Взаимосвязь NGF с другими факторами роста

Фактор некроза опухоли (TNF- α) взаимодействуя с NGF индуцирует дифференцировку и созревание нейронов [38]. Была обнаружена связь между фактором роста нервов (NGF) и трансформирующим фактором роста (TGF- β) в глиальных клетках крыс и мышей с травмами позвоночника [27]. Аналогичные предположения высказаны при исследовании системных заболеваний (например, диабет и остеоартрит). В работе Facet с соавт. [39] показано, что действие фактора роста нервов связано с трансмембранным рецептором TrkA присутствующим в субэпидермальных волокнах кожи. Второй рецептор p75, названный так по молекулярной массе 75 кД, — также трансмембранный, но с другим механизмом действия. Он реагирует на гибель нейрона, то есть на нейродегенерацию. Взаимодействия NGF, как и других нейротрофинов, с этими рецепторами и определяют в значительной степени судьбу нейрона. По всей видимости, NGF действует как нейротрофный мессенджер, и его уровень регулируется иннервирующими нейронами [20]. Также установлено, что нервные окончания не затрагиваются, а присутствие NGF в кератиноцитах коррелирует с недостаточной чувствительностью к температуре. Использование антител NGF эффективно при лечении гипералгезии у пациентов с невропатией и поражениями нервных окончаний. Кроме того, физиологические комбинации NGF, NT-3 и нейротрофический фактор линии глиальных клеток могут способствовать восстановлению гомеостаза. Таким

образом они могут быть использованы при лечении невропатической боли [25].

Все это доказывает, что NGF может играть ключевую роль в патогенезе поражения нервной системы при лепре. Известно, что при лепроматозной и туберкулоидной лепре регистрируются различные уровни NGF, более высокий для лепроматозной формы, а низкий — для туберкулоидной формы заболевания [40]. При лепроматозной форме лепры иммунокрашивание образцов поврежденных тканей регистрирует значительные уровни NGF, что свидетельствует о более крупном и диффузном очаге поражения нервной системы [41, 42]. Annand P et al. выяснили, что именно низкие значения NGF способствовали отсутствию NGF-зависимых ноцицептивных волокон в поврежденной коже больных лепрой [43]. Исследование Antunes et al. [9] показало, что у пациентов при туберкулоидной форме лепры уровень иммуоэкспрессии NGF-R был ниже в нервных волокнах и шванновских клетках по сравнению с контролем. Авторы выяснили, что явление гипостезии связано с пониженной экспрессией NGF-R и гликопротеина-P (PGP). При изучении взаимосвязи между клиническими формами лепры и эпизодами неврита было обнаружено, что у пациентов с пограничной формой лепры вероятность развития неврита в 2,69 раза выше, чем у пациентов с лепроматозной формой заболевания [44].

Местный клеточный иммунитет способен противостоять бактериальным инфекциям, однако воспаление может привести к необратимому повреждению тканей. Так, повреждение нервов происходит примерно в 10% случаев у больных малобациллярной лепрой, 40% больных с многобациллярной лепрой и особенно остро протекает у больных с реактивными состояниями [45, 46].

Более высокие уровни NGF связаны с лепроматозными формами, а повышенная экспрессия NGF стимулирует экспрессию TGF- β (трансформирующий ростовой фактор), что снижает повреждение тканей в результате повреждения нервов. TGF- β является противовоспалительным агентом при восстановлении тканей при регенерации нервов и тканей [27, 47]. Более высокая экспрессия TGF- β у больных лепроматозной формой заболевания связана с более высокой частотой апоптоза в очагах поражения, особенно в шванновских клетках [48, 49].

Стратегия исследований для определения поражения периферических нервов на начальной стадии у больных лепрой должна заключаться в поиске маркеров, которые можно использовать в качестве диагностического инструмента для выявления раннего повреждения нерва. Таким маркером может стать определение концентрации NGF. И хотя NGF сам по себе не участвует в формировании миелина, для этого требуются другие факторы, такие как аксональные сигналы и активация TrkA. Было показано, что NGF может регулировать процесс миелинизации с противоположным эффектом между шванновскими клетками и олигодендроцитами посредством аксональных сигналов [50]. При повышении концентрации NGF в крови посылался аксональный сигнал. Аксональные сигналы, которые контролируют центральную миелинизацию, вероятно, очень похожи на те, которые контролируют периферическую миелинизацию. Кроме

того, с использованием ROC анализа было определено пороговое значение NGF, с помощью которого можно выявить раннюю инвалидизацию у пациентов с МВ-лепрой [51].

Заключение

Таким образом, исследования, анализирующие пациентов с различными клиническими формами лепры и различными реактивными состояниями (например, узловатая эритема), могут помочь лучше понять взаимосвязь между NGF и иммунным ответом, а также другими факторами, способствующими защите и регенерации нервов. Дальнейший анализ уровней NGF в тканях и крови

между цитокинами и иммунным ответом важен для лучшего понимания участия фактора роста нервов в патофизиологии лепры и других неврологических поражениях. Определение пороговых значений NGF будет способствовать раннему выявлению процесса повреждения нервов, когда ещё возможна их регенерация.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонализированной медицины» и «Влияние социальной и медицинской реабилитации на повышение качества жизни больных лепрой»

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Ласачко В. А. Современный взгляд на лепру. *Лечащий Врач*. 2018;5:48.
2. Kubanov A.A., Abramova T.V., Murakhovskaya Ye.K., Lasachko V. A. Sovremennyy vzglyad na lepru. *Lechashchiy Vrach*. 2018;5:48. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35112483
3. *Руководство по диагностике, лечению и профилактике лепры*. Женева: ВОЗ; 2018.
4. *Rukovodstvo po diagnostike, lecheniyu i profilaktike lepry*. Zheneva: VOZ; 2018. (In Russ.).
5. Ridley DS, Jopling WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev*. 1962;33:119-28. <https://doi.org/10.5935/0305-7518.19620014>
6. Chaitanya VS, Cuello L, Das M, Sudharsan A, Ganesan P, et al. Analysis of a novel multiplex polymerase chain reaction assay as a sensitive tool for the diagnosis of indeterminate and tuberculoid forms of leprosy. *Int J Mycobacteriol*. 2017;6(1):1-8. <https://doi.org/10.4103/2212-5531.201885>
7. de Sousa JR, Sotto MN, Simões Quaresma JA. Leprosy As a Complex Infection: Breakdown of the Th1 and Th2 Immune Paradigm in the Immunopathogenesis of the Disease. *Front Immunol*. 2017;8:1635. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01635>
8. Gonçalves SD, Sampaio RF, Antunes CM. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase [Predictive factors of disability in patients with leprosy]. *Rev Saude Publica*. 2009;43(2):267-74. (In Portuguese). <https://doi.org/10.1590/s0034-89102009000200007>
9. Barker LP. Mycobacterium leprae interactions with the host cell: recent advances. *Indian J Med Res*. 2006;123(6):748-59. PMID: 16885596.
10. Noor SM, Paracha MM, Ali Z, Rauf A. Frequency of disabilities in newly diagnosed patients of leprosy presenting to Lady Reading Hospital, Peshawar. *Ann Pak Inst Med Sci*. 2010;6(4):210-213.
11. Antunes SL, Chimelli LM, Rabello ET, Valentim VC, Corte-Real S, et al. An immunohistochemical, clinical and electroneuromyographic correlative study of the neural markers in the neuritic form of leprosy. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(8):1071-81. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006000800010>
12. Pardillo FE, Fajardo TT, Abalos RM, Scollard D, Gelber RH. Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1096-9. <https://doi.org/10.1086/512809>
13. Aarão TL, Esteves NR, Esteves N, Soares LP, Pinto Dda S, et al. Relationship between growth factors and its implication in the pathogenesis of leprosy. *Microb Pathog*. 2014;77:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.10.005>
14. Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res*. 2016;9:373-83. <https://doi.org/10.2147/JPR.S89061>
15. Michellin LB, Barreto JA, Marciano LH, Lara FA, Nogueira ME, et al. Leprosy patients: neurotrophic factors and axonal markers in skin lesions. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(4):281-6. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012000400012>
16. Khan N, Smith MT. Neurotrophins and Neuropathic Pain: Role in Pathobiology. *Molecules*. 2015;20(6):10657-88. <https://doi.org/10.3390/molecules200610657>
17. Hallböök F. Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. *Curr Opin Neurobiol*. 1999;9(5):616-21. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)00011-2](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)00011-2)
18. Ibáñez CF. Emerging themes in structural biology of neurotrophic factors. *Trends Neurosci*. 1998;21(10):438-44. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01266-1](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01266-1)
19. Skaper SD. Neurotrophic Factors: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2018;1727:1-17. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_1
20. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019;50(4):64-80.
21. Kuznik B.I., Davydov S.O., Landa I.V. Nerves growth factor (NGF) and its role in normal and pathology conditions. *Progress in physiological science*. 2019;50(4):64-80. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0301179819040052>
22. Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Трошина А.А., Гуляева Н.В. Фактор роста нервов у пациентов с возрастной катарактой. *Офтальмохирургия*. 2020;3:40-44.
23. Shpak A.A., Gekht A.B., Druzhkova T.A., Troshina A.A., Gulyayeva N.V. Nerve growth factor in patients with age-related cataract. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2020;3:40-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-3-40-44>
24. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokinine. *Trends Neurosci*. 1996;19(11):514-20. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10058-8](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10058-8)
25. Ioannou MS, Fahnestock M. ProNGF, but Not NGF, Switches from Neurotrophic to Apoptotic Activity in Response to Reductions in TrkA Receptor Levels. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):599. <https://doi.org/10.3390/ijms18030599>
26. Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, Micera A. Nerve Growth

- Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. *Curr Neuroparmacol*. 2015;13(3):294-303.
<https://doi.org/10.2174/1570159x13666150403231920>
23. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med*. 2012;10:239.
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-239>
 24. Lambiase A, Bracci-Laudiero L, Bonini S, Bonini S, Starace G, et al. Human CD4+ T cell clones produce and release nerve growth factor and express high-affinity nerve growth factor receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(3):408-14.
[https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70256-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70256-2)
 25. Anand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies. *Prog Brain Res*. 2004;146:477-92.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)46030-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)46030-5)
 26. Wang H, Wang R, Thrimawithana T, Little PJ, Xu J, et al. The nerve growth factor signaling and its potential as therapeutic target for glaucoma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:759473.
<https://doi.org/10.1155/2014/759473>
 27. Yu G, Fahnestock M. Differential expression of nerve growth factor transcripts in glia and neurons and their regulation by transforming growth factor-beta1. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002;105(1-2):115-25.
[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(02\)00399-6](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(02)00399-6)
 28. Harsum S, Clarke JD, Martin P. A reciprocal relationship between cutaneous nerves and repairing skin wounds in the developing chick embryo. *Dev Biol*. 2001;238(1):27-39.
<https://doi.org/10.1006/dbio.2001.0395>
 29. Ching YH, Sutton TL, Pierpont YN, Robson MC, Payne WG. The use of growth factors and other humoral agents to accelerate and enhance burn wound healing. *Eplasty*. 2011;11:e41. PMID: 22084646; PMCID: PMC3212033.
 30. Pincelli C. Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2000;10(2):85-90. PMID: 10694304.
 31. Choi S, Friedman WJ. Interleukin-1 β enhances neuronal vulnerability to proNGF-mediated apoptosis by increasing surface expression of p75(NTR) and sortilin. *Neuroscience*. 2014;257:11-9.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.10.058>
 32. Datta-Mitra A, Kundu-Raychaudhuri S, Mitra A, Raychaudhuri SP. Cross talk between neuroregulatory molecule and monocyte: nerve growth factor activates the inflammasome. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121626.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121626>
 33. Mohamed R, Coucha M, Elshaer SL, Artham S, Lemtalsi T, El-Remessy AB. Inducible overexpression of endothelial proNGF as a mouse model to study microvascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(3):746-757.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.12.023>
 34. Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat*. 1999;194 (Pt 1):1-14.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1999.19410001.x>
 35. Bedi A, Maak T, Walsh C, Rodeo SA, Grande D, et al. Cytokines in rotator cuff degeneration and repair. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012;21(2):218-27.
<https://doi.org/10.1016/j.jse.2011.09.020>
 36. Santambrogio L, Benedetti M, Chao MV, Muzaffar R, Kulig K, et al. Nerve growth factor production by lymphocytes. *J Immunol*. 1994;153(10):4488-95. PMID: 7963523.
 37. Chan JR, Watkins TA, Cosgaya JM, Zhang C, Chen L, et al. NGF controls axonal receptivity to myelination by Schwann cells or oligodendrocytes. *Neuron*. 2004;43(2):183-91.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.024>
 38. Takei Y, Laskey R. Interpreting crosstalk between TNF-alpha and NGF: potential implications for disease. *Trends Mol Med*. 2008 Sep;14(9):381-8. doi: 10.1016/j.molmed.2008.07.002. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18693138.
 39. Facer P, Mann D, Mathur R, Pandya S, Ladiwala U, et al. Do nerve growth factor-related mechanisms contribute to loss of cutaneous nociception in leprosy? *Pain*. 2000;85(1-2):231-238.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00273-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00273-0)
 40. Aarão TLS, de Sousa JR, Falcão ASC, Falcão LFM, Quaresma JAS. Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: Review and Update. *Front Immunol*. 2018;9:939.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00939>
 41. Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. *Muscle Nerve*. 2004;30(4):393-409.
<https://doi.org/10.1002/mus.20113>
 42. Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. *Lepr Rev*. 2000;71 Suppl:S106-10.
<https://doi.org/10.5935/0305-7518.20000079>
 43. Anand P, Pandya S, Ladiwala U, Singhal B, Sinicropi DV, Williams-Chestnut RE. Depletion of nerve growth factor in leprosy. *Lancet*. 1994;344(8915):129-30.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91316-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91316-1)
 44. Richardus JH, Nicholls PG, Croft RP, Withington SG, Smith WC. Incidence of acute nerve function impairment and reactions in leprosy: a prospective cohort analysis after 5 years of follow-up. *Int J Epidemiol*. 2004;33(2):337-43.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyg225>
 45. Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1987-1995 [correction of 1978-1995]. III. Neural and other impairments. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1998;66(2):170-81. Erratum in: *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1998;66(4):following 609. PMID: 9728449.
 46. Rose P, Waters MF. Reversal reactions in leprosy and their management. *Lepr Rev*. 1991;62(2):113-21.
<https://doi.org/10.5935/0305-7518.19910013>
 47. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP, Weltman H, Farber EM. Effect of nerve growth factor on endothelial cell biology: proliferation and adherence molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells. *Arch Dermatol Res*. 2001;293(6):291-5.
<https://doi.org/10.1007/s004030100224>
 48. Spierings E, De Boer T, Zulianello L, Ottenhoff TH. The role of Schwann cells, T cells and Mycobacterium leprae in the immunopathogenesis of nerve damage in leprosy. *Lepr Rev*. 2000;71 Suppl:S121-9. PMID: 11201869.
 49. Oliveira RB, Sampaio EP, Aarestrup F, Teles RM, Silva TP, et al. Cytokines and Mycobacterium leprae induce apoptosis in human Schwann cells. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(10):882-90.
<https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000182982.09978.66>
 50. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(3):272-80.
[https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00208-7](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00208-7)
 51. Widasmara D, Menaldi SL, Turchan A. Evaluation of nerve growth factor serum level for early detection of leprosy disability. *Pan Afr Med J*. 2020;37:145.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.145.15213>

Информация об авторах

Луценко Анна Викторовна, к.б.н., научный сотрудник отдела по изучению лепры, ассистент кафедры «Клиническая иммунология с курсом последипломного образования», Астраханский государственный медицинский университет; доцент кафедры «Прикладная биология и микробиология», Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия; ahrapova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8423-3351>.

Сароянц Людмила Валентиновна, д.м.н., заведующая отделом по изучению лепры, Астраханский государственный медицинский университет; профессор кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия; luda_saroyants@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4426-3860>.

Вклад авторов:

Луценко А.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Сароянц Л.В. – написание и редактирование текста и утверждение финального варианта статьи.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Anna V. Lutsenko, Cand. Sci. (Biol.), Researcher of the Leprosy Department, Astrakhan State Medical University, Assistant of the Department "Clinical immunology with a course of postgraduate education", Astrakhan State Medical University, Associate Professor of the Department of Applied Biology and Microbiology, Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russia; ahrapova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8423-3351>.

Liudmila V. Saroyants, Dr. Sci. (Med.), Head of the Leprosy Department, Astrakhan State Medical University, and Professor of the Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University, Astrakhan, Russia; ahrapova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8423-3351>.

Authors' contribution:

A.V. Lutsenko – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

L.V. Saroyants – writing and editing the text and approval of the final version of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 19.09.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 26.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 27.10.2022