

# Перспективы изучения патогенеза воспаления и зуда при атопическом дерматите и псориазе

А.Н. Львов, О.Р. Катунина, Л.Ф. Знаменская, А.В. Миченко, Ю.Ю. Егорова, Л.А. Иноятова, Р.Ф. Хайруллин, И.А. Волков

Prospects of studies the mechanisms of inflammation and itching pathogenesis at atopic dermatitis and psoriasis

A.N. LVOV, O.R. KAT UNINA, L.F. ZNAMENSKAYA, A.V. MICHENKO, Y.Y. EGOROVA, L.A. INOYATOVA, R.F. HAIRULLIN, I.A. VOLKOV

об авторах: ▶

А.Н. Львов — д.м.н., профессор, зам. директора по научно-клинической работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

О.Р. Катунина — к.м.н., доцент, заведующий лабораторией патоморфологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., заведующий отделом дерматологии, ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

А.В. Миченко — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Ю.Ю. Егорова — врач-дерматовенеролог ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Л.А. Иноятова — аспирант отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Р.Ф. Хайруллин — к.х.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

И.А. Волков — к.б.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Многие наблюдения подтверждают влияние нервно-психических факторов на манифестацию и эксацербацию атопического дерматита и псориаза. В настоящее время предполагается, что нервная система посредством секреции нейромедиаторов может оказывать влияние на различные процессы, включая иммуноопосредованное воспаление, играющее ключевую роль в патогенезе данных дерматозов. В настоящей статье даны обобщенные сведения о перспективных направлениях дальнейшего изучения участия нервной регуляции в патогенезе этих дерматозов.

Ключевые слова: **атопический дерматит, псориаз, патогенез, зуд, нейромедиаторы.**

Many findings confirm the influence of neuropsychic factors on the manifestation and exacerbation of the atopic dermatitis and psoriasis. Nowadays it is assumed that by means of neurotransmitters' secretion the nervous system can influence different processes, including the immune mediated inflammation, which has the key role in the pathogenesis of such dermatosis. The article hereunder contains comprehensive data on prospective trends of following studies of the nervous regulation participation in the pathogenesis of such dermatosis.

Key words: **atopic dermatitis, psoriasis, pathogenesis, itching, neurotransmitters.**

■ Атопический дерматит и псориаз являются наиболее распространенными хроническими дерматозами. Ведущую роль в развитии этих заболеваний играет генетическая предрасположенность, при наличии которой воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных факторов может инициировать каскад реакций, приводящих к манифестации или эскалации симптомов. В настоящее время регистрируется рост заболеваемости, а также наблюдается увеличение частоты развития тяжелых форм данных заболеваний. Особенностью этих дерматозов является рецидивирующий характер течения кожного процесса, локализация высыпаний на открытых участках кожного покрова, что наряду с развитием интенсивного зуда, наблюдающегося все чаще не только при атопическом дерматите, но и при псориазе, отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов. В ряде случаев отмечается резистентность к современным методам терапии, в этой связи актуальным остается дальнейшее изучение механизмов развития данных дерматозов, а также поиск новых, патогенетически обоснованных методов лечения.

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о взаимосвязи нервной и иммунной систем. Показано, что клетки иммунной системы экспрессируют большое количество рецепторов для нейромедиаторов и гормонов и иммунный ответ может модулироваться нейробиохимически. Хорошо известно влияние острого и хронического стресса, тревоги и депрессии на реакции врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе посредством повышения уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, например интерлейкина (ИЛ)-6. И наоборот, воспаление само по себе сопровождается повышенной выработкой медиаторов воспаления, что может способствовать развитию депрессивных симптомов и тревожности [1, 2].

Несомненна роль психогенных факторов в манифестации и эскалации атопического дерматита и псориаза, относимых, согласно современной классификации, к психосоматическим заболеваниям [3]. В настоящее время общепризнано, что нервная система посредством секреции нейропептидов может оказывать влияние на иммунную систему и способствовать поддержанию патологического процесса при ряде заболеваний, в том числе при псориазе и атопическом дерматите [1, 2, 4]. Факт участия нервной системы в развитии воспаления при псориазе и атопическом дерматите подтверждают наблюдения унилатерального разрешения высыпаний в областях посттравматического нарушения иннервации кожи и рецидив заболевания при регенерации нервных волокон и восстановлении чувствительности [5, 6].

Нейропептиды представляют собой группу пептидов, содержащих от 2 до 50—60 аминокислотных остатков, большинство из которых имеют линейную структуру, но встречаются и циклические молекулы

(например, соматостатин). Нейропептиды проявляют свое действие путем связывания с рецепторами — членами суперсемейства G-белковых рецепторов (GPCR), содержащими 7 трансмембранных доменов. Накопленные знания о разнообразных нейропептидах и их биологических эффектах позволяют выделить понятие пептидергической системы. Нейропептиды широко представлены в мозге и периферической нервной системе, а также практически во всех тканях и биологических жидкостях организма. Они вырабатываются в чувствительных нервных миелинизированных А-волоках и немиелинизированных С-волоках. Таким образом, чувствительные нервы кроме проведения афферентных импульсов из кожи в ЦНС также выполняют функцию нейросекреции. Проведение импульсов по чувствительным нервным волокнам может происходить под действием экзогенных механических, химических и биологических стимулов [7].

Различными лабораторными методами показано присутствие в коже человека большого количества нейропептидов, нейрогормонов, нейротрофинов (НТ), включая фактор роста нервов (ФРН), субстанцию Р (SP), пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), нейрокинин А (НК А), нейротензин, нейропептид Y, соматостатин, полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP),  $\beta$ -эндорфин, энкефалин, галанин, динорфин, секретонейрин, ацетилхолин, эпинефрин, норэпинефрин,  $\alpha$ - $\gamma$ -меланоцитстимулирующий гормон, кортикотропин-рилизинг-гормон и др. [7, 8]. В коже нейропептиды помимо секреции чувствительными нервами вырабатываются некоторыми клетками — кератиноцитами, эндотелиальными клетками, клетками Меркеля, фибробластами, лейкоцитами. В различных нервных волокнах и клетках нейропептиды представлены в разных соотношениях и концентрациях, однако факторы, регулирующие их выработку и взаимодействие, изучены недостаточно [7—9].

Предполагается участие нейропептидов в патогенезе атопического дерматита, псориаза, а также других заболеваний кожи: парапсориаза [10], грибовидного микоза и синдрома Сезари [11, 12], аллергического дерматита [13], розацеа [14], нумулярной экземы [15], мастоцитоза [16], крапивницы [17], гнездной алопеции [18].

## Псориаз

Как известно, в настоящее время псориаз рассматривается как хронический мультифакторный дерматоз с генетической предрасположенностью. Основными характеристиками патологического процесса при этом признаны: иммунное воспаление, сопровождающееся активацией Т-лимфоцитов, избыточной продукцией медиаторов иммунного ответа — цитокинов (интерферона гамма — ИНФ- $\gamma$ , фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1, 2, 6, 8, 17 иммунными

и неиммунными клетками); нарушение дифференцировки кератиноцитов, а также избыточный ангиогенез и вазодилатация в дерме [19]. Многими наблюдениями подтверждена роль эмоционально-стрессовых ситуаций в манифестации заболевания и развитии экзацербации дерматоза. Отличием высыпаний при псориазе является их симметричность, что может быть обусловлено особенностями распределения периферических сенсорных нейронов [20].

### Атопический дерматит

В основе атопического дерматита лежит хроническое аллергическое воспаление. Патогенез атопического дерматита является полифакторным при ведущей роли иммунных нарушений. Ведущим иммунопатологическим механизмом развития атопического дерматита является изменение соотношения Th1/Th2-лимфоцитов в сторону Th2-хелперов, что приводит к изменению цитокинового профиля и высокой продукции специфических IgE-антител. В качестве пускового механизма при атопическом дерматите выступает взаимодействие аллергенов со специфическими антителами (реагинами) на поверхности тучных клеток. Различные триггерные факторы (в первую очередь аллергены различных групп — пищевые, бытовые, пыльцевые) усиливают аллергическое воспаление путем неспецифического инициирования высвобождения медиаторов аллергического воспаления (гистамина, нейропептидов, цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4, 5, 6, 9, 10, 13), которые имеют провоспалительные характеристики [21].

Ключевым клиническим симптомом при атопическом дерматите является зуд. Довольно часто, более чем в 70% случаев, по данным зарубежных исследователей, наблюдается развитие зуда и при псориазе. Поскольку данный симптом значительно ухудшает качество жизни пациентов, патогенез зуда при различных дерматозах является предметом исследований во многих научных центрах мира. В настоящее время зуд рассматривается как один из видов субпороговой боли. Патогенез его сложен, считается, что в его развитии могут принимать участие разнообразные факторы, такие как высвобождение гистамина тучными клетками, экспрессия различных цитокинов, нейропептидов, протеаз, эйкозаноидов, опиоидов, каннабиноидов, аминов [22—24].

Многофакторность механизмов развития зуда при псориазе продемонстрирована М. Nakamura и соавт. [25]. Среди факторов, влияющих на интенсивность зуда, исследователи отмечают повышение иннервации эпидермиса и дермы, а также дополнительно выделяют участие следующих компонентов пептидергической системы в формировании чувства зуда у больных псориазом: увеличение нейронов, секретирующих SP в периваскулярных областях, выраженное повышение экспрессии ФРН в эпидермисе, а также повы-

шение экспрессии высокоаффинного рецептора ФРН (TrkA) в базальных кератиноцитах и нервах дермы. Также у больных псориазом с выраженным зудом выявлено снижение экспрессии нейтральной эндонуклеотидазы в базальном слое эпидермиса, эндотелии кровеносных сосудов; дегрануляция тучных клеток в сосочках дермы, повышение количества лимфоцитов, экспрессирующих ИЛ-2, а также повышение экспрессии E-селектина. При этом исследователями не было найдено различий экспрессии у пациентов с зудом и без него в пораженной коже при изучении других нейромедиаторов (нейротрофический фактор головного мозга — BDNF, HT3, ВИП, нейропептид Y, соматостатин, низкоаффинный рецептор ФРН (p75) и ангиотензин-превращающий фермент) [25]. В другом наблюдении у больных псориазом с выраженным зудом гипериннервация кожи сопровождалась повышением экспрессии на кератиноцитах рецептора к SP, высокоаффинного рецептора к ФРН-TrkA, рецепторов к CGRP, не было найдено различий в выработке ФРН, SP, CGRP, ВИП, PACAP и рецептора к PACAP, низкоаффинного рецептора к ФРН, HT4 [26].

Явная роль гипериннервации кожи и нейромедиаторов ФРН, SP, CGRP прослеживается и в развитии воспаления и зуда при атопическом дерматите. Так, по данным исследований Jarvicallio A. et al., в пораженной и непораженной коже у больных атопическим дерматитом выявлено повышение числа тучных клеток и увеличение количества нервных волокон, секретирующих SP и CGRP, что может способствовать секреции кератиноцитами цитокинов и усилению воспаления [27]. Отмечается повышение уровня CGRP в плазме крови у больных атопическим дерматитом, испытывающих интенсивный зуд, по сравнению с больными атопическим дерматитом с незначительным зудом [28]. Повышение количества ФРН и SP в плазме было выявлено у пациентов с атопическим дерматитом, а также отмечена положительная корреляция между уровнем этих пептидов и тяжестью заболевания [29, 30].

Рядом исследований показано увеличение плотности нервных волокон в пораженной коже при псориазе и атопическом дерматите, что также сопряжено с интенсивностью зуда [31, 32]. В связи с этим перспективным является изучение факторов, обуславливающих процессы роста нейронов. По современным представлениям, плотность нервных волокон в коже предположительно регулируется соотношением ряда факторов, способствующих элонгации (росту) (ФРН, амфигулин — AP) и редукции (семафорин 3A — Сема3A) нейронов [32].

Фактор роста нервов (ФРН) принадлежит к семейству нейротрофинов (НТ), к которым также относятся BDNF, HT3, HT4 и HT5. ФРН увеличивает пролиферацию афферентных нервных окончаний и их чувствительность, а также способствует повышению

выработки других нейропептидов. Так, ФРН регулирует экспрессию CGRP и SP чувствительными нервами посредством индукции синтеза мРНК генов препротакинина А, кодирующего SP, и гена кальцитонина, кодирующего CGRP [7].

Экспрессия ФРН на кератиноцитах является ключевым регулятором плотности нервных волокон в очагах поражения при атопическом дерматите, псориазе, узловатой чесотке, контактном дерматите [7, 33, 34]. Многие цитокины, такие как ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, могут вызывать продукцию ФРН фибробластами, эндотелиальными клетками, клетками глии [7].

Кроме того, показано увеличение экспрессии ФРН на культуре кератиноцитов под действием ФНО- $\alpha$ . Обнаружена экспрессия рецепторов к ФНО- $\alpha$  на периферических нервах, а также предполагается участие данного цитокина в росте (элонгации) нервов в воспаленной коже [35, 36]. ФНО- $\alpha$  также может непосредственно действовать на чувствительные нервные окончания, но детали взаимодействия пока точно неясны. В некоторых исследованиях на животных в качестве перспективного направления рассматривается использование блокатора ФНО- $\alpha$  — этанерсепта в лечении нейропатической боли при повреждениях периферических нервов [37].

В исследованиях, проведенных *in vitro*, продемонстрирован широкий спектр действия ФРН на популяцию миелоидных и лимфоидных клеток: их пролиферацию, хемотаксис, синтез и высвобождение цитокинов и иммуноглобулинов [7, 33, 38]. Таким образом, ФРН, возможно, влияет на процессы воспаления главным образом посредством регуляции функции иммунных клеток, модулируя синтез нейропептидов, которые, в свою очередь, индуцируют воспалительную реакцию.

ФРН способствует гиперпролиферации кератиноцитов, возможно, предотвращая апоптоз кератиноцитов через действие на высокоаффинные рецепторы TrkA. Культивирование кератиноцитов с ФРН приводит к повышению продукции специфических хемокинов, в том числе CCL5 /RANTES. Данный хемокин вовлечен в патогенез псориаза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, может вырабатываться активированными Т-клетками, усиливая воспаление, является хемоаттрактантом для эозинофилов, моноцитов, клеток памяти [33, 39].

В последнее время активно изучается участие нейротрофинов в процессах ангиогенеза [40]. Так, ФРН индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, экспрессирующих высокоаффинный Trk и низкоаффинный p75 рецепторы к ФРН [41, 42]. ФРН повышает уровень фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в клетках нейронов и стимулирует ангиогенез в условиях ишемии. VEGF является ключевым фактором ангиогенеза и, возможно, может проявлять нейротрофические свойства [43]. Продемонстрировано, что ней-

ротрофины посредством TrkA вызывают повышение экспрессии VEGF через индукцию Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) [40, 44]. Разрабатывается терапевтическая стратегия использования антагонистов VEGF в лечении заболеваний, сопровождающихся избыточным ангиогенезом. В исследовании на модели псориазоподобного дерматоза у мышей показана эффективность использования системного блокатора VEGF-A, отмечено уменьшение числа и размеров кровеносных и лимфатических сосудов дермы, а также инфильтрации дермы Т-лимфоцитами и нормализация дифференцировки кератиноцитов [45].

S. Raychaudhuri и соавт. продемонстрировали повышенную экспрессию ФРН на кератиноцитах в пораженной и непораженной псориазом коже. По их мнению, это может лежать в основе феномена Кебнера [46]. Участие ФРН в патогенезе псориаза подтверждается и в опыте с ксенотрансплантантной моделью псориаза на мышах, у которых на фоне применения блокатора высокоаффинного рецептора TrkA ФРН (K252a) наблюдали уменьшение клинических проявлений и гистологических признаков псориаза [47].

У пациентов с атопическим дерматитом отмечается повышенное содержание ФРН в плазме крови, моче и слюне, что коррелирует с тяжестью заболевания [29, 48]. Кроме того, имеется сообщение о том, что экспрессия ФРН увеличивается в очагах пораженной кожи при атопическом дерматите и повышение его количества наблюдается при обострении заболевания [34]. Методом иммуногистохимического анализа выявлена положительная корреляция между уровнем ФРН и интенсивностью зуда, а также выраженностью кожных проявлений (эритемы и ксероза кожи) [49].

К факторам элонгации (роста) нервов наряду с ФРН относится амфирегулин (AP) — белок, принадлежащий к семейству эпидермальных факторов роста, участвующий в процессах пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. AP играет важную роль в гиперпролиферации кератиноцитов при псориазе и прогрессии некоторых эпителиальных опухолей [50]. На модели трансгенных мышей повышенная экспрессия AP стимулировала развитие псориазиформных высыпаний [50].

Предполагается участие AP в регуляции плотности нервных волокон [31, 51]. Повышенная экспрессия AP показана на модели мышей с атопическим дерматитом [31]. Примечательно, что ФНО- $\alpha$  может способствовать выработке AP на кератиноцитах [52].

Семафорин 3А представляет собой диффундирующую молекулу, которая участвует в регуляции роста нейронов посредством взаимодействия с рецепторным комплексом нейропелин-1/плексин-а [53]. В опытах на NC/Nga мышшиной модели атопического дерматита показана противовоспалительная и противозудная активность топического использования Сема3А [54]. Показана экспрессия Сема3А в культу-

ре кератиноцитов человека, в коже белок главным образом представлен в супрабазальном слое [31, 54]. Сема3А посредством действия на нейропиплин-1, экспрессирующийся в дендритных клетках и Т-клетках, способствует уменьшению инфильтрации ткани тучными клетками и CD4+ Т-клетками, а также продукции ИЛ-4 [55, 56]. Так, К. Taneda и соавт. также отмечают снижение уровня Сема3А в коже у больных атопическим дерматитом и псориазом, сопровождающимся зудом, по сравнению с контрольной группой [31, 57]. В исследованиях, проведенных на культуре клеток кератиноцитов NaCaT, показано ингибирующее действие Сема3А на их миграцию [56].

В лечении атопического дерматита и псориаза в настоящее время успешно применяются различные виды фототерапии. Механизм противовоспалительного и противозудного воздействия УФ-света изучен не полностью. Возможно, под действием фототерапии происходит изменение экспрессии факторов, регулирующих рост и редукцию нейронов. Так, на примере атопического дерматита под действием ПУВА-терапии показаны нормализация плотности нервных волокон в коже (изначально повышена при атопическом дерматите), уровня Сема3А и ФРН в эпидермисе, а также снижение степени тяжести зуда по визуальной аналоговой шкале [59].

Известно также, что ксероз способствует возникновению и усилению зуда. Показано, что нарушение кожного барьера ведет к изменению иннервации кожи, повышается восприимчивость к любой стимуляции.

У мышей, кожа которых была обработана ацетоном для создания модели ксероза, показаны увеличение плотности нервных волокон, повышенная выработка в эпидермисе мРНК ФРН и АР, а также снижение уровня Сема3А. Таким образом, нарушение барьерной функции кожи привело к изменению соотношения факторов, регулирующих рост нервов [32].

Важная роль в патогенезе воспаления и зуда при псориазе и атопическом дерматите отводится SP и CGRP. Эти нейропептиды, широко представленные в центральной и периферической нервной системе, часто имеют общую локализацию в нейронах, при этом CGRP представлен более широко. В коже они вырабатываются преимущественно в области дермо-эпидермального соединения и в дерме [7, 26, 28].

SP относится к семейству тахикининов. Тахикинины — это небольшие пептиды, состоящие из 10—13 аминокислотных остатков с постоянной COOH-концевой последовательностью и разными зарядами на NH<sub>2</sub> конце, что и определяет связывание и сродство к рецепторам в дальнейшем [7]. Продемонстрировано, что экспрессия гена препратахинина А, кодирующего SP и НК А, регулируется некоторыми провоспалительными медиаторами — ИЛ-1, липополисахаридами и нейротрофинами (ФРН) [60—62].

SP, кроме нервной системы, где она представлена в коре головного мозга, ретикулярной формации, черном веществе, продолговатом мозге, мозжечке, гипоталамусе, гипофизе, спинном мозге, обнаруживается почти во всех тканях организма в составе чувстви-

ТАБЛИЦА

Механизмы биологического действия ФРН, SP, CGRP [7]

Нейро-медиатор	Рецепторы	Источник в коже	Механизм действия, комментарии
ФРН	Высокоаффинный Trk A, низкоаффинный p75 рецепторы	Кератиноциты, тучные клетки, фибробласты, эозинофилы	Регулирует рост нейронов Способствует выработке SP, CGRP Усиливает воспаление, активирует лимфоциты, способствуя пролиферации и дифференцировке В-клеток, увеличению числа и дегрануляции тучных клеток, синтезу и высвобождению медиаторов воспаления Индукцирует экспрессию молекул адгезии Стимулирует гиперпролиферацию кератиноцитов
SP	Тахикининовые (нейрокининовые) рецепторы 1, 2, 3	Чувствительные нейроны, эндотелиоциты дермы, кератиноциты, В-клетки	Медиатор чувства боли и зуда Стимулирует продукцию цитокинов иммунными и неиммунными клетками Способствует синтезу молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов Активирует высвобождение тучными клетками медиаторов, вовлеченных в формирование зуда (ФНО-α, лейкотриен В4 и простагландин) Стимулирует адгезию лейкоцитов и моноцитов к клеткам эндотелия
CGRP	CGRP рецептор	CGRP: чувствительные нервные волокна CGRP рецепторы: кератиноциты	Медиатор боли, фактор роста шванновских и эндотелиальных клеток Действие синергично с SP Стимулирует адгезию лейкоцитов и моноцитов к клеткам эндотелия, является сильным вазодилататором Стимулирует пролиферацию кератиноцитов Регулирует продукцию цитокинов Стимулирует высвобождение ФНО-α тучными клетками

тельных нейронов периферических нервов, а также в апудоцитах. Впервые в 1931 г. U. Euler и I. Gaddum выделили из мозга и кишечника лошади экстракт вещества с гипотензивными свойствами и способностью сокращать гладкие мышцы. Полученное в виде порошка (Powder) вещество получило условное наименование «субстанция Р». SP представляет собой полипептид, содержащий 11 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 1300 Д, термолабильный при низком pH, но легко распадающийся в водных растворах и щелочной среде. Показано, что SP регулирует некоторые физиологические и патофизиологические процессы в организме, такие как боль, сокращение гладкой мускулатуры и кишечную секрецию [7, 8].

SP является медиатором чувства боли и зуда. Периферические окончания чувствительных С-волокон кожи, несущие SP, могут воспринимать различные стимулы: от различных повреждающих агентов, температурных воздействий, давления, вирусной инфекции, индуцируя патогенетический механизм аксон-рефлекса (периферический, висцеральный рефлекс, осуществляющийся без участия синапсов и тел нейронов) [63]. SP, высвобождаясь из окончаний сенсорных нервов, выполняет функцию первичного медиатора воспаления. Рецепторы к SP обнаружены на многих клетках, включая кератиноциты, тучные клетки, лимфоциты, макрофаги. SP может стимулировать продукцию различных цитокинов этими клетками. Под действием SP макрофаги продуцируют простагландин E<sub>2</sub>, тромбоксан B<sub>2</sub> [7, 64]. Высвобождение SP нервными волокнами в коже под воздействием различных стимулов вызывает эритему, отек и зуд. Активация приводит к высвобождению ИЛ-1, ФНО-α [65]. Другие свойства включают: хемотаксис нейтрофилов, стимуляцию деления клеток соединительной ткани и эпителия, активацию и миграцию Т-клеток, стимуляцию секреции ИЛ-1 кератиноцитами, дегрануляцию тучных клеток [7, 66].

Этот пептид модулирует важные клеточные функции путем активации специфических рецепторов. Известны 3 нейрокининовых рецептора NK1R1, 2 и 3, при этом наиболее высокоаффинный — NK1R1 [7]. T. Lotti отмечено, что стимуляция рецептора SP и нейрокинина-1 (NK1R1), который экспрессируется на кератиноцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах и тучных клетках человека, увеличивает пролиферацию этих клеток, что, соответственно, приводит к развитию воспалительного процесса в коже [67]. В экспериментах на трансгенной модели atopического дерматита у мышей было продемонстрировано, что снижение количества высыпаний и интенсивности зуда наблюдается у особей, лишенных рецептора NK1R1 [68].

SP регулирует в эпидермисе синтез молекул клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), а также стимулирует высвобождение хемокинов, например ИЛ-8, благодаря чему напрямую влияет на взаимодействие

эндотелия и лейкоцитов. В кератиноцитах SP и НК А стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-1β и ИЛ-8 [8, 63].

В терапии зуда перспективным является использование антагонистов высокоаффинного рецептора NK1R1. Апрепитант (Эменд) — селективный высокоаффинный антагонист рецептора NK1R1, использующийся для купирования рвоты при химиотерапии. Есть сообщения о его успешном применении у пациентов с хроническим зудом при узловой почесухе и АтД, при этом противозудный эффект отмечался уже на 2-й день терапии [69]. На NC/Nga модели atopического дерматита у мышей было показано, что на фоне систематического приема апрепитанта уменьшался уровень IgE в крови, а также отмечалось снижение уровня SP в пораженной atopическим дерматитом коже [70].

CGRP — пептид, состоящий из 37 аминокислот, широко представлен в центральной и периферической нервной системе. CGRP впервые был выявлен в 1982 г. благодаря молекулярным биотехнологиям. Данный нейропептид кодируется тем же геном, что и кальцитонин, путем альтернативного сплайсинга мРНК. При этом мРНК кальцитонина преобладает в основном в щитовидной железе, в то время как мРНК CGRP выявляется преимущественно в клетках нервной системы, в небольших безмиелиновых нервных волокнах типа С и миелиновых типа Ад на периферии, имеющих тесный контакт с кровеносными сосудами. CGRP является нейротрансммиттером боли, а также фактором роста шванновских и эндотелиальных клеток [7, 67]. Действие его во многом синергично с SP, что может быть связано с локализацией в одних и тех же нервных волокнах. CGRP является сильным вазодилатором в коже человека, вызывает дозозависимую секрецию гистамина тучными клетками. Чувствительные нервы, экспрессирующие CGRP, тесно связаны с различными структурами кожи, включая эндотелиальные клетки и в особенности клетки Лангерганса [71]. CGRP ингибирует функцию презентации антигена клетками Лангерганса. CGRP самостоятельно может стимулировать пролиферацию кератиноцитов и регулировать продукцию цитокинов. Возможно, это может являться одним из механизмов гиперпролиферации кератиноцитов при псориазе [72]. J. Wallengren и соавт. показано снижение плотности нервных волокон и снижение экспрессии CGRP нервными волокнами под воздействием фототерапии, что, по мнению авторов, является одним из механизмов уменьшения зуда и воспаления в коже при проведении процедур [73].

Таким образом, результаты исследований последних лет подчеркивают значение регуляторных нейро-медиаторов в механизме развития воспаления и зуда при atopическом дерматите и псориазе. Однако многие вопросы взаимодействия нейрогенных и иммунных факторов до конца не изучены. В частности, не

раскрыты взаимосвязи и взаимовлияния регуляторных нейропептидов, а также их роль в осуществлении контроля над экспрессией цитокинов, участвующих в развитии воспаления. Исследования в этом направ-

лении могут помочь формированию комплексного и углубленного представления о механизмах развития этих дерматозов, а также разработке новых патогенетически обоснованных подходов к лечению. ■

## Литература

1. Tausk F., Elenkov I., Moynihan J. Psychoneuroimmunology Therapy, Vol. 21, 2008, 22—31.
2. Arck P.C., Slominski A., Theoharides T.C. et al. Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage *Journal of Investigative Dermatology* (2006) 126, 1697—1704.
3. Смулевич А.Б., Львов А.Н., Иванов О.Л. Патомимии. Психопатология аутоагрессии в дерматологической практике. М: МИА; 160.
4. Миченко А.В., Львов А.Н. Атопический дерматит: аспекты психосоматических расстройств. Обзор литературы. *Consilium medicum. Псих. расстройства в общей медицине*. 2008; 1: 47—52.
5. Joseph T., Kurian J., Warwick D.J. et al. Unilateral remission of psoriasis following traumatic nerve palsy. *Br J Dermatol* 2005; 152: 185—6.
6. Troilius A., Möller H. Unilateral eruption of endogenous eczema after hemiparesis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69 (3): 256—8.
7. Roosterman D., Tobias G., Schneider S.W. et al. Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunoendocrine Organ *Physiol Rev* 2006; 86: 1309—1379.
8. Zegarska B., Lelińska A., Tyrakowski T. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Pharmacological Reports* 2006; 58, 13—21.
9. Peters E.M., Ericson M.E., Hosoi J. et al. Neuropeptide Control Mechanisms in Cutaneous Biology: Physiological and Clinical Significance. *J of Investigative Dermatology* 2006; 126: 1937—1947.
10. Misery L., Bouchanny D., Kanitakis J. et al. Modulation of substance P and somatostatin receptors in cutaneous lymphocytic inflammatory and tumoral infiltrates. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; May; 15 (3): 238—41.
11. Ramez M., Bagot M., Nikolova M. et al. Functional Characterization of Neurotensin Receptors in Human Cutaneous T Cell Lymphoma Malignant Lymphocytes. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 687—693.
12. Magazin M., Poszepczynska-Guigne E., Bagot M. et al. Sezary Syndrome Cells Unlike Normal Circulating T Lymphocytes Fail to Migrate Following Engagement of NT1 Receptor *J Invest Dermatol* 2004; 122: 111—118.
13. Altawil R., Lyström J., El-Nour H. Kinetics of neuronal contribution during the development of a contact allergic reaction. *Arch Dermatol Res* 2012; May; 304 (4): 273—81.
14. Aubdool A.A., Brain S.D. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011 Dec; 15 (1): 33—9.
15. Järvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Arch Dermatol Res* 2003; Apr; 295 (1): 2—7.
16. Maintz L., Wardelmann E., Walgenbach K. et al. Neuropeptide blood levels correlate with mast cell load in patients with mastocytosis. *Allergy* 2011; Jul; 66 (7): 862—9.
17. Орлова Е.А., Молотилов Б.А. Нейропептиды и «нейрогенное воспаление» в патогенезе крапивницы. *Практическая медицина*. 2012; 51: 98—103.
18. Cetin E.D., Savk E., Uslu M. et al. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata. *Am J Dermatopathol* 2009 Feb; 31 (1): 53—60.
19. Lima E.A., Lima M.A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol* 2011; 86 (6): 1151—8.
20. Новицкая Н.Н., Якубович А.И. Качество жизни и псориаз: психологические аспекты *Сиб. мед. журн*. 2008; 2: 8—13.
21. Panconesi E., Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics. *Dermatol Clin* 1996; 14: 399—421.
22. Бутов Ю.С., Конокова Е.П. Кожный зуд. *Лечащий врач*. 2003; 4: 24—26.
23. Metz M., Grundmann S., Ständer S. Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol* 2011; Apr; 22 (2): 121—31.
24. Buddenkotte J., Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; 65: 805—821.
25. Nakamura M., Toyoda M., Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol* 2003; Oct; 149(4): 718—30.
26. Chang S.E., Han S.S., Jung H.J. et al. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol* 2007 Jun; 156 (6): 1272—7.
27. Järvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 2—7.
28. Salomon J., Baran E. The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 223—228.
29. Toyoda M., Nakamura M., Makino T. et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 71—72.
30. Hodeib A., El-Samad Z.A., Hanafy H. et al. Nerve growth factor, neuropeptides and cutaneous nerves in atopic dermatitis. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 135—139.
31. Taneda K., Tominaga M., Negi O. et al. Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch. *Br J Dermatol*. 2011 Aug; 165 (2): 277—84.
32. Tominaga M., Takamori K. Mechanisms Regulating Epidermal Innervation in Pruritus of Atopic Dermatitis Skin Biopsy — Perspectives 157—182.
33. Pincelli C. Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 85—90.
34. Dou Y.C., Hagstromer L., Emtestam L. et al. Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 31—7.
35. Takaoka K., Shirai Y., Saito N. Inflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Enhances Nerve Growth Factor Production in Human Keratinocytes, HaCaT Cells. *J Pharmacol Sci* 2009; 111: 381—391.
36. Kakurai M., Monteforte R., Suto H. et al. Mast Cell-Derived Tumor Necrosis Factor Can Promote Nerve Fiber Elongation in the Skin during Contact Hypersensitivity in Mice. *Am J Pathol* 2006 Nov; 169 (5): 1713—21.
37. Kato K., Kikuchi S., Shubayev V.I. et al. Distribution and tumor necrosis factor-alpha isoform binding specificity of locally administered etanercept into injured and uninjured rat sciatic nerve. *Neuroscience* 2009 May 5; 160 (2): 492—500.
38. Aloe L., Alleva E., Fiore M. Stress and nerve growth factor: findings in animal models and humans. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73 (1): 159—166.
39. Raychaudhuri SP, Farber EM, Raychaudhuri SK. Role of nerve growth factor in RANTES expression by keratinocytes. *Acta Derm Venereol* 2000 Jul-Aug; 80 (4): 247—50.
40. Turrini P., Gaetano C., Antonelli A. et al. Nerve growth factor induces angiogenic activity in a mouse model of hindlimb ischemia. *Neurosci Lett* 2002; 323: 102—12.

41. Moser K.V., Reindl M., Blasig I. et al. Brain capillary endothelial cells proliferate in response to NGF, express NGF receptors and secrete NGF after inflammation. *Brain Res* 2004; 1017: 53—60.
42. Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V. et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996 Sep; 16 (9): 4604—13.
43. Saban M.R., Davis C.A., Avelino A. et al. VEGF signaling mediates bladder neuroplasticity and inflammation in response to BCG. *BMC Physiology* 2011, 11: 16.
44. Nakamura K., Tan F., Li Z. et al. NGF Activation of TrkA Induces Vascular Endothelial Growth Factor Expression via induction of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ . *Mol Cell Neurosci*. 2011 February; 46 (2): 498—506.
45. Schonhaler H.B., Huggenberger R., Wculek S.K. et al. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Dec 15; 106 (50): 21264—9.
46. Raychaudhuri S.P., Jiang W.Y., Raychaudhuri S.K. Role of NGF and Its Receptor System in the Pathogenesis of Psoriasis. *Am J Pathol* 2008 Apr; 172 (4): 961—71.
47. Raychaudhuri S.P., Sanyal M., Weltman H. et al. K252a, a High-Affinity Nerve Growth Factor Receptor Blocker, Improves Psoriasis: An In Vivo Study Using the Severe Combined Immunodeficient Mouse—Human Skin Model. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 812—819.
48. Masahiko T. Useful therapeutic markers of atopic dermatitis: neurogenic factors. *Skin Research* 2005; 4 (Suppl 5): 87—93.
49. Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y et al. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009; 53: 48—54.
50. Cook P.W., Brown J.R., Cornell K.A. et al. Suprabasal expression of human amphiregulin in the epidermis of transgenic mice induces a severe, early-onset, psoriasis-like skin pathology: expression of amphiregulin in the basal epidermis is also associated with synovitis. *Exp Dermatol* 2004 13: 347—56.
51. Nilsson A., Kanje M. Amphiregulin acts as an autocrine survival factor for adult sensory neurons. *Neuroreport* 2005 16: 213—8.
52. Takahashi H., Tsuji H., Hashimoto Y. Cell proliferation and cytokine induction by TNF  $\alpha$  of psoriatic keratinocytes are not different from normal keratinocytes in vitro *Indian J Dermatol* 2009 Jul; 54 (3): 237—9.
53. Fujisawa H. Discovery of semaphorin receptors, neuropilin and plexin, and their functions in neural development. *J Neurobiol* 2004 59: 24—33.
54. Negi O., Tominaga M., Tengara S. et al. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2012 Apr; 66 (1): 37—43.
55. Tordjman R., Lepelletier Y., Lemarchandel V. et al. A neuronal receptor, neuropilin-1, is essential for the initiation of the primary immune response. *Nat Immunol* 2002; 3: 477—82.
56. Lepelletier Y., Moura I.C., Hadj-Slimane R. et al. Immunosuppressive role of semaphorin-3A on T cell proliferation is mediated by inhibition of actin cytoskeleton reorganization. *Eur J Immunol* 2006; 36: 1782—93.
57. Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al. Decreased Expression of Semaphorin-3A, a Neurite-Collapsing Factor, is Associated With Itch in Psoriatic Skin. *Acta Derm Venereol*. 2012 May; 8.
58. Kurschat P., Bielenberg D., Rossignol-Tallandier M. et al. Neuron restrictive silencer factor NRSF/REST is a transcriptional repressor of neuropilin-1 and diminishes the ability of semaphorin 3A to inhibit keratinocyte migration. *J Biol Chem* 2006; 281: 2721—2729.
59. Tominaga M., Tengara S., Kamo A. et al. Psoralenultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009 55: 40—6.
60. Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B. et al. Mobilisation of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P. *J Neuroimmunol* 2005 Jul; 164 (1—2): 115—23.
61. Bost K.L., Breeding S.A., Pascual D.W. Modulation of the mRNAs encoding substance P and its receptor in rat macrophages by LPS. *Reg Immunol* 1992; 4: 105—112.
62. Freidin M., Kessler J.A. Cytokine regulation of substance P expression in sympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3200—3203.
63. Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1479—1488.
64. Black P.H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immunol* 2002; 10: 1—32.
65. Campos M.M., Calixto J.B. Neurokinin mediation of edema and inflammation. *Neuropeptides* 2000; 34: 314—322.
66. Saraceno R., Kleyn C.E., Terenghi G. et al. The role of neuropeptides in psoriasis. *BJD* 2006; 154: 876—882.
67. Lotti T., Bianchi B., Panconesi E. Neuropeptides and skin disorders. The new frontiers of neuroendocrine-cutaneous immunology. *Int J Dermatol* 1999; 38: 673—675.
68. Pavlovich S., Danilchenko M., Tobin D.J. et al. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 434—446.
69. Ständer S., Siepmann D., Herrgott I. et al. Targeting the Neurokinin Receptor 1 with Aprepitant: A Novel Antipruritic Strategy. *PLoS ONE* 2010; 5(6): e10968.
70. Lee JH, Cho SH. Korean red ginseng extract ameliorates skin lesions in NC/Nga mice: an atopic dermatitis model. *J Ethnopharmacol* 2011 Jan; 27: 133 (2): 810—7.
71. He Y., Ding G., Wang X. et al. Calcitonin gene-related peptide in Langerhans cells in psoriatic plaque lesions. *Chinese Medical Journal* 2000; 113: 8: 747—751.
72. Yu X.J., Li C.Y., Xu Y.H. et al. Calcitonin gene-related peptide increases proliferation of human HaCaT keratinocytes by activation of MAP kinases. *Cell Biol Int* 2009; Nov; 33 (11): 1144—8.
73. Wallengren J., Sundler F. Phototherapy Reduces the Number of Epidermal and CGRP-positive Dermal Nerve Fibres. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 111—115.