

Нейротрофины и нейропептиды как медиаторы воспаления при хронических дерматозах

А.А. Кубанова¹, В.А. Смольяникова², В.В. Чикин¹, А.Э. Карамова¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзоре литературы рассматривается роль нейротрофинов и нейропептидов в развитии воспалительной реакции в коже при хронических воспалительных дерматозах. Описаны воспалительные эффекты нейротрофина фактора роста нервов, нейропептидов субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина. Рассмотрено участие факторов, влияющих на состояние иннервации кожи и развитие воспаления, — нейротрофина фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина, фактора редукции нервов семафорина-3А. Поиск и применение антагонистов провоспалительных эффектов нейропептидов, нейротрофинов и эпидермального фактора роста могут быть новым подходом к лечению хронических воспалительных дерматозов.

Ключевые слова: **нейропептиды, нейротрофины, субстанция Р, пептид, связанный с геном кальцитонина, амфирегулин, семафорин-3А.**

Контактная информация: chikin@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 57—61.

Neurotrophins and neuropeptides as inflammatory mediators in case of chronic dermatosis

A.A. Kubanova¹, V.A. Smolyannikova², V.V. Chikin¹, A.E. Karamova¹

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

This literature review examines the role of neurotrophins and neuropeptides for the development of skin inflammatory reactions in case of chronic inflammatory dermatoses. The article describes inflammatory effects of neurotrophin, a nerve growth factor, neuropeptide substance P and calcitonin gene-related peptide. Factors affecting the condition of skin innervation and development of inflammation — neurotrophin, a nerve growth factor, amphiregulin, an epidermal growth factor, and semaphorin 3A, a nerve repulsion factor — were examined. Searching for and administering antagonists of proinflammatory effects of neuropeptides, neurotrophins and epidermal growth factor can become new approaches to the treatment of chronic inflammatory dermatoses.

Key words: **neuropeptides, neurotrophins, substance P, calcitonin gene-related peptide, amphiregulin, semaphorin 3A.**

Corresponding author: chikin@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 6: 57—61.

■ Воспаление — это сложнорегулируемый процесс, возникающий в ответ на повреждение тканей, в котором принимают участие факторы гуморального и клеточного иммунного ответа. Воспаление лежит в основе развития подавляющего числа дерматозов, среди которых наиболее распространенными являются атопический дерматит и псориаз. В настоящее время многие из звеньев этого процесса хорошо изучены. Развитие атопического дерматита связано с Th2-клеточными реакциями и продукцией интерлейкинов (ИЛ)-4, -5, -13, в патогенезе псориаза главную роль играют Th1-клеточные реакции с продукцией фактора некроза опухоли- α , (ФНО- α), ИЛ-17, -21, -23.

Однако в последнее десятилетие появляется все больше данных о важной роли нейромедиаторов в регуляции и поддержании воспалительного ответа в коже [1], определены медиаторы, с помощью которых реализуется взаимосвязь иммунокомпетентных и нервных клеток. Основную роль в этом процессе играют нейропептиды, обладающие иммуномодулирующими свойствами, которые обеспечивают передачу сигналов от нервной системы к иммунной [2—5].

Нейропептиды — биологически активные вещества, имеющие в своей структуре от 2 до 50—60 аминокислотных остатков, синтезирующиеся преимущественно в центральной или периферической нервной системе и оказывающие влияние на ее функции. Нейропептиды образуются по принципу каскадных превращений, в которых участвуют многие медиаторы и цитокины. Каскадные реакции возникают в результате сложных межпептидных взаимодействий, при которых каждый из регуляторных пептидов способен индуцировать выход определенной группы других пептидов, а те в свою очередь способны к такого же рода модулирующим эффектам [6]. Таким образом, короткоживущие регуляторные нейропептиды обеспечивают длительное воздействие на ткани. Ключевым звеном в нейрогуморальной функции организма является взаимодействие нейропептида с рецептором, который воспринимает информацию и инициирует ответную реакцию клетки. Рецепторы нейропептидов были обнаружены на клетках костномозгового происхождения, лимфоцитах периферической крови, человеческих гранулоцитах и моноцитах [7].

В коже человека обнаружено около 50 нейропептидов, которые обеспечивают передачу сигналов между нервными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами, клетками Лангерганса и кератиноцитами. Различные нейропептиды могут находиться в одном и том же нервном волокне.

Наиболее распространенными нейропептидами в коже являются субстанция P и пептид, связанный с геном кальцитонина, которые выделяются из окончаний чувствительных нервных С-волокон [2, 8—10].

Субстанция P обладает широким спектром биологической активности, может оказывать прямое

и не прямое воздействие на развитие воспалительной реакции. Прямое действие связано прежде всего с воздействием на сосудистое русло. Субстанция P стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток [11], что приводит к усилению ангиогенеза. Субстанция P оказывает сосудорасширяющее действие, увеличивает капиллярную проницаемость, что приводит к развитию сосудистой реакции с образованием эритемы и отека кожи [11—13]. При этом прежде всего в процесс вовлекаются посткапиллярные венулы [11], ответственные за адгезию лимфоцитов и их миграцию в очаг воспаления. Субстанция P способна вызывать усиление экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелиоцитах и тем самым облегчает адгезию на них клеток, циркулирующих в периферической крови [14]. Это также способствует выходу из кровеносного русла в ткани лимфоцитов и эозинофилов, продукции эозинофилами супероксида [14—16]. Субстанция P стимулирует миграцию и активацию натуральных киллеров и повышает их цитотоксические свойства [17].

Непрямое действие субстанции P связано с активацией тучных клеток, эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов. Доказано существование рецепторов для субстанции P на мастоцитах, полинуклеарах, макрофагах и кератиноцитах [18, 19]. Субстанция P индуцирует продукцию цитокинов ИЛ-1, -6, -12 макрофагами, ИЛ-1 кератиноцитами ИЛ-2, -4, -10, интерферона- γ Т-лимфоцитами и вызывает дегрануляцию тучных клеток с выделением лейкотриенов, простагландинов, гистамина, ФНО- α , фактора роста нервов (ФРН) [2, 20, 21]. В свою очередь воспалительные медиаторы (ИЛ-1, ФНО- α) приводят к выделению нейропептидов из сенсорных окончаний нервов, увеличивая уровень субстанции P.

Под влиянием субстанции P повышается индуцированная антигенами, митогенами или связыванием Т-клеточного рецептора пролиферация Т-лимфоцитов [22—26]. В присутствии субстанции P происходит повышение пролиферации кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток [27, 28], а также созревание и повышение функциональной активации дендритных клеток [29].

Таким образом, субстанция P, высвобождаясь из окончаний сенсорных нервов, выполняет функцию первичного медиатора воспаления; в цепь запускаемых субстанцией P реакций включаются кинины, простагландины, серотонин, гистамин. Происходит активация и пролиферация Т-клеточного звена иммунитета, усиление продукции интерлейкинов, развиваются сосудистые реакции. Чувствительные нервные окончания активируются под влиянием медиаторов воспаления, создавая таким образом порочный круг, усиливая и распространяя первоначальное воспаление [30]. В результате формирования такого порочного круга возникает возможность развития воспалительной ре-

акции в условиях отсутствия сенсibilизации организма, что имеет важное значение для патогенеза многих дерматозов. Также субстанция Р через провоспалительные эффекты принимает участие в формировании зуда [31].

Другим распространенным нейропептидом в коже является пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP). При развитии воспалительной реакции его секретируют чувствительные нервные С-волокна, активированные тучными клетками [32—34], и активированные Т-лимфоциты и моноциты в присутствии ФРН [35, 36]. Действие CGRP длительно сохраняет расширение артериол и поддерживает развитие стойкой эритемы [37].

Показано, что CGRP стимулирует пролиферацию кератиноцитов человека [38], дегрануляцию тучных клеток и выделение ими гистамина [39]. Этот нейропептид способствует миграции лейкоцитов и макрофагов в кожу и является хемоаттрактантом для лимфоцитов [40]. CGRP оказывает влияние на продукцию цитокинов Т-лимфоцитами. Обнаружено, что CGRP повышает экспрессию рецепторов ИЛ-21 и ИЛ-23 на Th17-клетках и способствует продукции ими ИЛ-17 [41, 42]. В эксперименте с мононуклеарными клетками, полученными от пациентов с атопическим дерматитом, было выявлено, что CGRP повышал продукцию ИЛ-13 [43].

В отличие от субстанции Р нейропептид CGRP ингибирует взаимодействие дендритных клеток и Т-лимфоцитов, презентацию антигенов клетками Лангерганса и антигензависимую активацию Т-лимфоцитов [44].

Таким образом, CGRP, также как и субстанция Р, принимает активное участие в развитии воспалительных реакций в коже, оказывая как непосредственное, так и опосредованное (через действие медиаторов) воздействие на состояние сосудистого тонуса и клетки воспалительного ряда.

Важной составляющей воспалительной реакции в коже является возникновение зуда. Чувствительные нервные окончания с-волокон несут на себе рецепторы, с которыми взаимодействуют медиаторы зуда. Активация этих рецепторов окончаний чувствительных нервных с-волокон кожи различными прuritогенами у больных дерматозами вызывает ощущение зуда [31, 45—47].

В коже здоровых лиц большинство чувствительных нервных с-волокон заканчивается в области дермально-эпидермального соединения [48, 49]. Прорастание чувствительных нервных с-волокон в эпидермис способствует развитию нервной сенситизации, тем самым приводя к снижению порога возбудимости нерва [50].

Одной из причин разрастания чувствительных нервных с-волокон и их прорастания в эпидермис является дисбаланс между секрецией факторов, стиму-

лирующих рост нервов, и факторов, тормозящих их рост. Разрастанию нервных волокон в коже способствуют нейротрофин ФРН и эпидермальный фактор роста амфирегулин [51, 52].

Нейротрофины — семейство регуляторных белков нервной ткани, которые способствуют пролиферации, дифференцировке и поддержанию жизнеспособности и функционирования периферических и центральных нейронов. При этом используется аутокринный и паракринный механизмы регуляции [53, 54].

ФРН, относящийся к семейству нейротрофинов, продуцируется в эпидермисе кератиноцитами [55—58]. ФРН вызывает разрастание нервных волокон, воспринимающих прuritогенные стимулы, и, увеличивая выраженность иннервации кожи, способствует снижению порога восприятия зуда чувствительными нервными окончаниями [50, 52, 59]. Он также является фактором хемотаксиса для нервных клеток и играет важную роль в физиологических процессах пролиферации и дифференцировки не только нервных волокон кожи, но и кератиноцитов, меланоцитов [60—62]. На продукцию ФРН оказывают стимулирующее действие гистамин и ФНО- α [63, 64]. В то же время он сам обладает провоспалительными свойствами. ФРН стимулирует дегрануляцию тучных клеток, пролиферацию миелоидных клеток, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов [65, 66].

Подобно ФРН разрастанию нервных волокон в коже способствует продуцируемый кератиноцитами эпидермальный фактор роста амфирегулин [51, 67]. В экспериментах с трансгенными мышами показано, что амфирегулин обладает в том числе провоспалительным свойством [68—70].

Антагонистом ФРН и эпидермального фактора роста амфирегулина является фактор редукции нервов семафорин-3А, который синтезируется в супрабазальных кератиноцитах [49, 71]. Семафорин-3А подавляет рост нервных волокон и способствует уменьшению выраженности иннервации [72—75]. Он может ограничивать разрастание чувствительных нервных С-волокон и их инвазию в эпидермис [49]. Снижение экспрессии семафорина-3А может способствовать пролиферации Т-лимфоцитов и формированию воспалительного инфильтрата в коже [76—78]. Однако, возможно, в данном случае имеется обратная причинно-следственная связь: пролиферация Т-лимфоцитов и выраженная воспалительная реакция блокируют выработку семафорина-3А.

Таким образом, в патогенезе воспалительных реакций в коже важную роль играют нейропептиды (субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина), нейротрофины (ФРН) и эпидермальный фактор роста амфирегулин. Они обеспечивают связь между иммункомпетентными и нервными клетками, оказывая провоспалительный эффект, который обусловлен их способностью воздействовать на сосудистое русло,

индуцировать продукцию тучными клетками, лимфоцитами и кератиноцитами провоспалительных цитокинов, усиливать пролиферацию лимфоцитов и кератиноцитов. Патогенетическое значение нейропептидов и нейротрофинов в развитии хронических воспалительных дерматозов определяется также их участием в формировании ощущения зуда. Нейропептиды могут выступать в качестве медиаторов зуда. Нейротрофин ФРН и эпидермальный фактор роста амфи-

регулин стимулируют разрастание нервных волокон, несущих рецепторы к медиаторам зуда и снижают тем самым порог восприятия пруритогенных стимулов. Блокирование эффектов нейропептидов, нейротрофинов и эпидермального фактора роста амфигреулина может быть новым подходом к терапии больных хроническими воспалительными дерматозами. Подобный подход позволит персонифицировать тактику ведения больных и повысить эффективность лечения. ■

Литература

- Peters E.M., Ericson M.E., Hosoi J. et al. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1937—1947.
- Shepherd A.J., Downing J.E., Miyan J.A. Without nerves, immunology remains incomplete — *in vivo* veritas. *Immunology* 2005; 116: 145—163.
- Raap U., Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 419—424.
- Tausk F., Elenkov I., Moynihan J. Psychoneuroimmunology. *Dermatol Ther* 2008; 21: 22—31.
- Peters E.M., Liezmann C., Klapp B.F., Cruse J. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1262 (1): 118—126.
- Ashmarin I.P., Karazeeva E.P. Neuropeptidy v kn. «Neirokhiimiya» / Pod red. I.P. Ashmarin, P.V. Stukalova. — M.: Izd-vo instituta Biomeditsinskoy khimii RAMN, 1996; Glava 9: S. 296—333. [Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Нейропептиды в кн. «Нейрохимия» / Под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова. М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996; глава 9: 296—333.]
- Gromov L.A. Neuropeptidy. Kiev: Zdorov'e 1992; 245. [Громов Л.А. Нейропептиды. Киев: Здоровье 1992; 245.]
- Church M.K., el-Lati S., Caulfield J.P. Neuropeptide-induced secretion from human skin mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 310—318.
- Kawana S., Liang Z., Nagano M., Suzuki H. Role of substance P in stress-derived degranulation of dermal mast cells in mice. *J Dermatol Sci* 2006; 42 (1): 47—54.
- Ansel J.C., Brown J.R., Payan D.G., Brown M.A. Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells. *J Immunol* 1993; 150: 4478—4485.
- Steinhoff M., Stander S., Seeliger S. et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1479—1488.
- Hakim-Rad K., Metz M., Maurer M. Mast cells: makers and breakers of allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 427—430.
- Kawakami T., Ando T., Kimura M. et al. Mast cells in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 666—678.
- Lindsey K.Q., Caughman S.W., Olerud J.E. et al. Neural regulation of endothelial cell-mediated inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000; 5: 74—78.
- Quinlan K.L., Song I.S., Naik S.M. et al. VCAM-1 expression on human dermal microvascular endothelial cells is directly and specifically up-regulated by substance P. *J Immunol* 1999; 162: 1656—1661.
- Foster A.P., Cunningham F.M. Substance P induces activation, adherence and migration of equine eosinophils. *J Vet Pharmacol Ther* 2003; 26: 131—138.
- Feistritzer C., Clausen J., Sturn D.H. et al. Natural killer cell functions mediated by the neuropeptide substance P. *Regul Pept* 2003; 116: 119—126.
- Von Restorff B., Kemeny L., Michel G. et al. Specific binding of substance P in normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 510.
- Payan D.G., Brewster D.R., Goetzl E.J. Stereospecific receptors for substance P on cultured human IM-9 lymphoblasts. *J Immunol* 1984; 133: 3260—3264.
- Levite M. Neuropeptides, by direct interaction with T-cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12544—12549.
- Kang H., Byun D.G., Kim J.W. Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interferon-gamma and interleukin-4 production in severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 227—232.
- Lambrecht B.N. Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T-cell activation. *Respir Res* 2001; 2: 133—138.
- Scholzen T.E., Steinhoff M., Sindrilaru A. et al. Cutaneous allergic contact dermatitis responses are diminished in mice deficient in neurokinin 1 receptors and augmented by neurokinin 2 receptor blockage. *FASEB J* 2004; 18: 1007—1009.
- Kim K.H., Park K.C., Chung J.H. et al. The effect of substance P on peripheral blood mononuclear cells in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2003; 32: 115—124.
- Stanisz A.M., Befus D., Bienenstock J. Differential effects of vasoactive intestinal peptide, substance P, and somatostatin on immunoglobulin synthesis and proliferations by lymphocytes from Peyer's patches, mesenteric lymph nodes, and spleen. *J Immunol* 1986; 136: 152—156.
- Lai J.-P., Douglas S.D., Ho W.-Z. Human lymphocytes express substance P and its receptor. *J Neuroimmunol* 1998; 86: 80—86.
- Lotti T., Bianchi B., Panconesi E. Neuropeptides and skin disorders. The new frontiers of neuro-endocrine-cutaneous immunology. *Int J Dermatol* 1999; 38: 673—675.
- Mantyh P.W. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl. 11): P. 6—10.
- Marriott I., Bost K.L. Expression of authentic substance P receptors in murine and human dendritic cells. *J Neuroimmunol* 2001; 114: 131—141.
- Casale T.B. Neuropeptides and the lung. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88 (1): 1—14.
- Garibyan L., Rheingold C.G., Lerner E.A. Understanding the pathophysiology of itch. *Dermatol Ther* 2013; 26 (2): 84—91.
- Stead R.H., Tomioka M., Quinonez G. et al. Intestinal mucosal mast cells in normal and nematode infected rat intestines are in intimate contact with peptidergic nerves. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2975—2979.
- Naukkarinen A., Jarvikallio A., Lakkakorpi J. et al. Quantitative histochemical analysis of mast cells and sensory nerves in psoriatic skin. *J Pathol* 1996; 180: 200—205.
- Steinhoff M., Vergnolle N., Young S.H. et al. Agonist of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med* 2000; 6: 151—158.
- Xing L., Guo J., Wang X. Induction and expression of beta-calcitonin gene-related peptide in rat T-lymphocytes and its significance. *J Immunol* 2000; 165: 4359—4366.
- Bracci-Laudiero L., Aloe L., Caroleo M.C. et al. Endogenous NGF regulates CGRP expression in human monocytes and affects HLA-DR and CD86 expression and IL-10 production. *Blood* 2005; 106: 3507—3514.
- Brain S.D., Grant A.D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev* 2004; 84: 903—934.
- Takahashi K., Nakanishi S., Imamura S. Direct effects of cutaneous neuropeptides on adenylyl cyclase activity and proliferation in a keratinocyte cell line: stimulation of cyclic AMP formation by CGRP and VIP/PHM, and inhibition by NPY through G protein-coupled receptors. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 646—651.
- Wallengren J. Vasoactive peptides in the skin. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1997; 2: 49—55.
- Ansel J.C., Armstrong C.A., Song I. et al. Interactions of the skin and nervous system. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2: 23—26.
- Datta S.K., Sabet M., Nguyen K.P. et al. Mucosal adjuvant activity of cholera toxin requires Th17 cells and protects against inhalation anthrax. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (23): 10638—10643.
- Mikami N., Matsushita H., Kato T. et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T-cell functions. *J Immunol* 2011; 186 (12): 6886—6893.
- Antáñez C., Torres M.J., López S. et al. Calcitonin gene-related peptide modulates interleukin-13 in circulating cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive T-cells in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009; 161 (3): 547—553.
- Hosoi J., Murphy G.F., Egan C.L. et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1993; 363: 159—163.

45. Sun Y.G., Zhao Z.Q., Meng X.L. et al. Cellular basis of itch sensation. *Science* 2009; 325 (5947): 1531—1534.
46. Patel K.N., Dong X. Itch: cells, molecules, and circuits. *ACS Chem Neurosci* 2011; 2: 17—25.
47. Tominaga M., Takamori K. Recent advances in the study of itching. an update on peripheral mechanisms and treatments of itch. *Biol Pharm Bull* 2013; 36 (8) 1241—1247.
48. Chang S.E., Han S.S., Jung H.J., Choi J.H. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1272—1277.
49. Tominaga M., Ogawa H., Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 842—844.
50. Ikoma A., Rukwied R., Stander S. et al. Neurophysiology of pruritus: interaction of pain and itch. *Arch Dermatol* 2003; 139 (11): 1475—1478.
51. Nilsson A., Kanje M. Amphiregulin acts as an autocrine survival factor for adult sensory neurons. *Neuroreport* 2005 28; 16 (3): 213—218.
52. Tominaga M., Ozawa S., Tengara S. et al. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 2007; 48 (2): 103—111.
53. Yuen E.C., Howe C.L., Li Y. et al. Nerve growth factor and the neurotrophic factor hypothesis. *Brain Dev* 1996; 18 (5): 362—368.
54. Botchkarev V.A., Eichmuller S., Peters E.M. et al. A simple immunofluorescence technique for simultaneous visualization of mast cells and nerve fibers reveals selectivity and hair cycle-dependent changes in mast cell-nerve fiber contacts in murine skin. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 292—302.
55. Tron V.A., Coughlin M.D., Jang D.E. et al. Expression and modulation of nerve growth factor in murine keratinocytes (PAM 212). *J Clin Invest.* 1990; 85: 1085—1089.
56. Pincelli C., Sevignani C., Manfredini R. et al. Expression and function of nerve growth factor and nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 12—18.
57. Marconi A., Terracina M., Fila C. et al. Expression and function of neurotrophins and their receptors in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 1515—1521.
58. Botchkarev V.A., Yaar M., Peters E.M. et al. Neurotrophins in skin biology and pathology. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 1718—1727.
59. Tanaka A., Matsuda H. Expression of nerve growth factor in itchy skin of atopic NC/NgaTnd Mice. *J Vet Med Sci* 2005; 67 (9): 915—919.
60. Di Marco E., Marchisio P.C., Bondanza M. et al. Growth-regulated synthesis and secretion of biologically active nerve growth factor by human keratinocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 21718—21722.
61. Di Marco E., Mathor M., Bondanza S. et al. Nerve growth factor binds to normal human keratinocytes through high and low affinity receptors and stimulates their growth by a novel autocrine loop. *J Biol Chem* 1993; 268: 22838—22846.
62. Marconi A., Vaschieri C., Zanoli S. et al. Nerve growth factor protects human keratinocytes from ultraviolet-B-induced apoptosis. *J Invest Dermatol.* 1999; 113: 920—927.
63. Kanda N., Watanabe S. Histamine enhances the production of nerve growth factor in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 570—577.
64. Takaoka K., Shirai Y., Saito N. Inflammatory cytokine tumor necrosis- α enhances nerve growth factor production in human keratinocytes, HaCaT-cells. *Pharmacol Sci* 2009; 111: 381—391.
65. Bruni A., Bigon E., Boarato E. et al. Interaction between nerve growth factor and lysophosphatidylserine on rat peritoneal mast cells. *FEBS Lett* 1982; 138: 190—192.
66. Roosterman D., Goerge T., Schneider D.W. et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmun-endocrine organ. *Physiol Rev* 2006; 86: 1309—1379.
67. Berasain C., Avila M.A. Amphiregulin. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 28: 31—41.
68. Cook P.W., Piepkorn M., Clegg C.H. et al. Transgenic expression of the human amphiregulin gene induces a psoriasis-like phenotype. *J Clin Invest* 1997; 100: 2286—2294.
69. Cook P.W., Brown J.R., Cornell K.A., Pittelkow M.R. 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—356.
70. Pastore S., Mascia F., Mariani V., Girolomoni G. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1365—1374.
71. Fukamachi S., Bito T., Shiraishi N. et al. Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2011; 61 (2): 118—123.
72. Tominaga M., Ozawa S., Ogawa H., Takamori K. A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2007; 46 (3): 199—210.
73. Tominaga M., Kamo A., Tengara S. et al. In vitro model for penetration of sensory nerve fibres on a Matrigel basement membrane: implications for possible application to intractable pruritus. *Br J Dermatol.* 2009; 161 (5): 1028—1037.
74. Fujisawa H. Discovery of semaphoring receptors, neuropilin and plexin, and their functions in neural development. *J Neurobiol* 2004; 59: 24—33.
75. Neufeld G., Kessler O. The semaphorins: versatile regulators of tumour progression and tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 632—645.
76. 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—1793.
77. Catalano A., Caprari P., Moretti et al. Semaphorin-3A is expressed by tumor cells and alters T-cell signal transduction and function. *Blood* 2006; 107 (8): 3321—3329.
78. Suzuki K., Kumanooh A., Kikutani H. Semaphorins and their receptors in immune cell interactions. *Nat Immunol* 2008; 9 (1): 17—23.

об авторах: 

А.А. Кубанова — д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

В.А. Смольяникова — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

В.В. Чикин — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.Э. Карамова — к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье