

**П.В. Городничев**

Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, Нижний Новгород, Россия

### **Роль рецептора ароматических углеводородов в патогенезе атопического дерматита**

Рецептор ароматических углеводородов (AhR) представляет собой цитоплазматический рецептор и фактор транскрипции, который, путем связывания со специфическими лигандами, регулирует широкий спектр биологических и токсикологических эффектов, включая детоксикацию ксенобиотиков, поддержание тканевого гомеостаза, регуляцию иммунного ответа. В этом обзоре рассматриваются структура и функции AhR. Подробно рассмотрены механизмы гомеостаза кожи с участием рецептора ароматических углеводородов, в частности, влияние на окислительные реакции, участие в поддержании барьерной функции эпидермиса. Освещена его роль в патогенезе атопического дерматита, показано участие AhR в реализации иммунных механизмов этого заболевания, в регуляции выработки ключевых белков кожного барьера. Представлены данные о терапевтическом значении его фармакологической модуляции, в частности результатов клинических исследований топического лиганда AhR Тапинароф. Продемонстрирована роль рецептора ароматических углеводородов в реализации эффекта фототерапии атопического дерматита.

**Ключевые слова:** рецептор ароматических углеводородов; атопический дерматит; патогенез; фототерапия

**Pavel V. Gorodnichev**

Nizhny Novgorod Branch of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia

### **The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the pathogenesis of atopic dermatitis**

The aromatic hydrocarbon receptor (AhR) is a cytoplasmic receptor and transcription factor that regulates a wide range of biological and toxicological effects by binding to specific ligands. Among the effects there is detoxification of xenobiotics, maintenance of tissue homeostasis, regulation of the immune response. The structure and functions of AhR are described in the review. The mechanisms

of skin homeostasis with the participation of the aromatic hydrocarbon receptor such as the effect on oxidative reactions and participation in maintaining the barrier function of the epidermis are demonstrated in details. The role of AhR in the pathogenesis of atopic dermatitis is discussed. The participation of AhR in the implementation of immune mechanisms of this disease as well as in the regulation of the production of key proteins of the skin barrier is shown. The data on the therapeutic value of its pharmacological modulation including the results of clinical studies of the topical ligand AhR Tapinarof are presented. The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the realization of the effect of phototherapy of atopic dermatitis is demonstrated.

**Keywords:** aryl hydrocarbon receptor; atopic dermatitis; pathogenesis; phototherapy

Ahead of Print

## Введение

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением функции эпидермального барьера и сопровождающееся интенсивным зудом. Заболевание поражает около 15-20 % детей и 3-10 % взрослых [1-2]. Распространенность атопического дерматита у взрослых в Российской Федерации остается на высоком уровне, составив в 2021 году 390,4 на 100 тыс. населения [3]. Хроническое рецидивирующее течение заболевания существенно ухудшает качество жизни и снижает удовлетворенность лечением [4].

Кожа играет ведущую роль в механизмах защиты от внешних воздействий. Основным физическим барьером, препятствующим проникновению токсинов и аллергенов, является роговой слой. В физиологических условиях гомеостаз барьерной функции кожи регулируется экспрессией барьерных белков, межклеточных липидов и корнеодесмосом в зернистом и роговом слоях. Основными белками, участвующими в процессе терминальной дифференцировки кератиноцитов являются инволюкрин (IVL), лорикрин (LOR) и филаггрин (FLG) [5].

Для поддержания гомеостаза клетками кожи экспрессируются ряд белков – химических сенсоров, основную роль среди которых играет рецептор ароматических углеводов (син. Рецептор арилуглевода) (AhR) [6-7].

Арилуглеводородный рецептор (AhR) является лигандзависимым фактором транскрипции, который связывается со структурно разнообразными синтетическими и природными химическими веществами, включая диоксины, флавоноиды, фотопродукты триптофана, и микробные биопродукты. После связывания со своими лигандами цитоплазматический AhR перемещается в ядро, соединяется с ядерным транслокатором рецептора арильных углеводов (ARNT) и опосредует многочисленные биологические и токсикологические эффекты путем индуцирования транскрипции различных AhR-чувствительных генов. Лигирование AhR контролирует окисление/антиокисление, барьерную функцию эпидермиса, фотоиндуцированный ответ, меланогенез и врожденный иммунный ответ [8].

Природные или синтетические лиганды для арилуглеводородного рецептора являются мощными регуляторами экспрессии FLG, LOR и IVL, тем самым влияя на функционирование кожного барьера [9-10]. AhR является неселективным рецептором и активируется множеством экзогенных и эндогенных лигандов. В физиологических условиях такие лиганды AhR как фотопродукты триптофана и микробные биопродукты могут повышать экспрессию генов комплекса эпидермальной дифференцировки (EDC) посредством активации АНР и поддерживать здоровый эпидермальный барьер [11-14].

Учитывая участие AhR в функционировании кожного барьера, целью данной статьи явилось изучение роли арилуглеводородного рецептора в патогенезе атопического дерматита и анализ данных литературы о возможном терапевтическом применении AhR путем модуляции патологических процессов специфической лиганд-зависимой активацией.

## Структура и функции AhR

### Структура

AhR принадлежит к семейству основных белков типа «спираль-петля-спираль» (bHLH)/PAS. Его первичную структуру можно разделить на три отдельных домена, а именно, N-концевой домен bHLH, домены Per-ARNT-Sim (PAS) (A и B) и C-концевой домен трансактивации (TAD) [15]. Ось активации AhR включает ассоциацию с лигандом, дальнейшую ядерную транслокацию и связывание с элементом ксенобиотического ответа (XRE) генов-мишеней [16]

Хотя трехмерная структура AhR остается недоступной, кристаллическая структура комплекса AhR-ARNT-XRE определена [17]. Основываясь на анализе сложной структуры, а также на изучении гомологичных белков семейства bHLH-PAS, предполагается, что стабильность взаимодействия между AhR и ARNT в основном контролируются доменами bHLH и PAS [18]. Домен PAS-B, представляет собой участок, связывающий лиганд, основной его функцией является восприятие сигналов ксенобиотиков. В отличие от PAS-B, домен PAS-A в первую очередь контролирует специфичность и стабильность связывания с ARNT. Домен bHLH специфически распознает последовательность XRE (TTGCGTG) и взаимодействует с ней с помощью двух  $\alpha$ -спиралей на N-конце [15-18].

Свое название рецептор ароматических углеводородов получил ввиду участия в метаболизме ксенобиотиков, в частности формирования соединений с ароматическими углеводородами [19]. Первоначально он обозначался именно как рецептором диоксина и ранние исследования AhR были в основном сосредоточены на токсикологических аспектах, обусловленных его активацией диоксинами (токсинами окружающей среды) [20-22].

При отсутствии лигандов, AhR находится в цитоплазме, где образует белковый комплекс с белком теплового шока 90 (HSP90), X-ассоциированным белком 2 типа вируса гепатита В (XAP-2), p23 и протеинкиназой c-Src [8]. Основной сигнальный путь, по которому рецептор ароматических углеводородов AhR влияет на экспрессию генов, включает транслокацию AhR из цитоплазмы в ядро при связывании лиганда с последующей гетеродимеризацией с ядерным транслокатором рецептора ароматических углеводородов (ARNT), который необходим для связывания ДНК с диоксин-реагирующими элементами (DREs) [23]. Далее AhR активирует транскрипцию генов-мишеней, в частности, ферментов

семейства цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1), которые принимают активное участие в первой фазе метаболизма ксенобиотиков [21, 24].

В 1976 году исследование, проведенное А. Poland и соавт., продемонстрировало, что одно из самых токсичных веществ антропогенного происхождения – 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (TCDD) связывается с клеточной молекулой AhR с высоким сродством в клетках печени мыши, что было ключевым шагом, ведущим к определению печеночной абсорбции соединения [25]. Последующие исследования показали, что AhR эволюционно стабилен как в своих доменных структурах, так и в функциях, выраженных в различных тканях, и играет различные роли в гомеостазе [26]. Уровни экспрессии AhR особенно высоки в печени и в барьерных органах, включая легкие, кишечник и кожу [19].

AhR может связываться и активироваться лигандами с приблизительным размером трех бензольных колец [27]. Такие лиганды можно подразделить на три группы. Во-первых, экзогенные/синтетические, такие как высокоактивный загрязнитель окружающей среды TCDD и другие полициклические ароматические углеводороды (например, бифенилы, 7,12-диметилбензантрацен, метилхолантрен или бензапирен). Второй группой являются экзогенные/природные соединения, которые содержатся в пищевых растениях или метаболизируются из них, такие как глюкозинолаты и флавоноиды. Эти вещества могут попадать в кожу либо через пищевую цепь, либо путем прямого контакта (например, если они присутствуют в косметике или солнцезащитных кремах). Кроме того, микрофлора кожи так же может продуцировать лиганды. К третьей группе относят образующиеся в организме эндогенные лиганды AhR: кинуренины или 6-формилиндоло[3,2-б]карбазол (FICZ), димер триптофана [27-28]. Ряд исследователей относят FICZ к экзогенной группе, поскольку он образуется под воздействием УФВ-излучения или солнечного света, а не метаболическим путем. Поскольку воздействие различных лигандов приводят к разным результатам, то можно предположить, что природа лиганда определяет ответ AhR [29].

AhR так же играет важную роль в развитии некоторых органов и тканей. Так, исследования на мышах показали, что дефицит AhR вызывает гипертрофию сердца и гиперплазию эпидермиса, подчеркивая, что AhR важен для нормального развития *in vivo* [30].

### **Влияние AhR на окислительные реакции в коже**

Исследования, проведенные за последние два десятилетия, выявили множество экзогенных и эндогенных лигандов AhR и раскрыли многочисленные физиологические функции рецептора [8, 19, 31-32]. Основные реализуемые эффекты AhR определяются связываемыми лигандами. Так, при связывании с полиароматическими углеводородами и диоксинами окружающей среды арилуглеводородный рецептор способен индуцировать

окислительный стресс, генерируя образование избытка активных форм кислорода (АФК) [8, 19, 21].

Ряд лигандов AhR проявляют антиоксидантную активность, активируя антиоксидантный транскрипционный ядерный фактор, связанный с эритроидом 2 (NRF2) [20, 33]. NRF2 повышает экспрессию генов различных антиоксидантных ферментов, таких как гемоксигеназа 1 (HMOX1), NAD(P)H дегидрогеназа и хинон 1 (NQO1), и эти антиоксидантные ферменты нейтрализуют АФК [33].

Сигнальный путь AhR также может запускать путь отрицательной обратной связи, посредством стимуляции репрессора AhR (AhRR). Экспрессия AhRR регулируется геном XRE и усиливается при активации лиганда AhR. AhRR структурно подобен AhR и образует гетеродимер с ARNT, подавляя тем самым транскрипционную активность AhR [18, 34].

Механизм развития избытка АФК в клетке развивается по следующему пути: CYP1A1 пытается метаболизировать TCDD, однако данный механизм не срабатывает, поскольку TCDD структурно стабилен [35]. В процессе метаболизма CYP1A1 генерируется избыточное количество АФК, что индуцирует окислительное повреждение в клетке [29, 36].

В результате функционирования оси AHR-CYP1A1-ROS и повышения АФК, стимулируется выработка провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6 и IL-8 [37-38]. В дальнейшем эта активация может подавляться ингибитором AhR, подавлением CYP1A1/1A2 и активацией антиоксидантного фактора транскрипции NRF2, который в свою очередь стимулирует экспрессию антиоксидантных ферментов фазы II, т.е. глутатион S-трансфераз, гемоксигеназы 1 (HMOX1), NAD(P)H дегидрогеназы, хинон 1 (NQO1), глутатион S-трансфераз и уридин 5-ифосфоглюкуронозилтрансфераз [39-40].

В отличие от провоспалительной индукции AHR-CYP1A1-ROS, предполагается, что ось AHR-NRF2, является противовоспалительной и снижает выработку провоспалительных цитокинов [41-42].

### **Участие AhR в терминальной дифференцировке кератиноцитов**

Многие молекулы, связанные с поддержанием барьерной функции кожи, экспрессируются в зернистом слое и генетически связаны с локусом хромосомы 1q21.3, который называется комплексом эпидермальной дифференцировки (EDC). Так гены, ответственные за синтез белков филаггрина, лорикрина и инволюкрина (FLG, LOR и IVL соответственно), расположены в генах EDC [43].

Loertscher J.A. и соавт. (2001) были первыми, кто продемонстрировал, что воздействие 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина (TCDD) вызывает преждевременную или ускоренную терминальную дифференцировку эпидермальных кератиноцитов с повышенной экспрессией IVL, LOR и FLG в модели трехмерного кожного эквивалента и модели *in vivo* [44-45].

В настоящее время доказано, что активация системы AhR/ARNT с помощью TCDD усиливает экспрессию генов IVL, LOR, FLG и FLG2, а также других генов EDC [44, 46]. Активация продуктов генов EDC посредством активации AhR/ARNT подчеркивает существенное участие системы AhR/ARNT в терминальной дифференцировке эпидермиса и барьерной функции кожи.

Были идентифицированы лиганды AhR, которые действуют либо как полные антагонисты, либо как селективные модуляторы AhR. Было показано, что антагонисты AhR GNF351 и CH223191 ингибируют экспрессию FLG и IVL [47]. Также, TCDD-индуцированная активация AhR/ARNT увеличивала экспрессию 75% генов, необходимых для биосинтеза керамидов *de novo*, что приводило к перепроизводству керамидов 1-7 и 9, не влияя на уровни холестерина и свободных жирных кислот [46].

AhR может активироваться многими другими лигандами, такими как биопродукты комменсальных или симбиотических микроорганизмов (малассезия и эпидермальный стафилококк) [12-13], косметические средства [48], различные фитохимические вещества [49-50] и лекарственные средства [40,51]. Все эти лиганды AhR, как известно, усиливают экспрессию FLG, IVL, LOR [13, 40, 48-51].

Кроме того, возможно повышение экспрессии FLG и LOR посредством стимуляции AhR через другой фактор транскрипции - OVO-like1 (OVOL1), универсальный консервативный ген, участвующий в развитии эпителиальной ткани [49-50]. В тоже время, OVOL1 относительно необязателен для AhR-индуцированной активизации IVL [51]. При этом гены, кодирующие FLG, OVOL1 и IL-13, считаются тремя генами, обуславливающими предрасположенность к атопическому дерматиту [52].

#### **Участие AhR в патогенезе атопического дерматита**

В настоящее время существуют две гипотезы, объясняющие патофизиологические механизмы, лежащие в основе атопического дерматита: «снаружи-внутри» (нарушение барьерной функции кожи) и «наружу-изнутри» (иммунная дисрегуляция) [7]. Согласно первой модели - «снаружи-внутри» развитие атопического дерматита обусловлено нарушением целостности эпидермального барьера кожи, которое приводит к проникновению антигенов (в том числе аллергенов), активации клеток иммунной системы и последующим развитием Th2 пути воспалительной реакции. Напротив, в модели «наружу-изнутри» атопический дерматит рассматривается как заболевание, связанное с иммунными нарушениями, при которых активация Th2-лимфоцитов, врожденных лимфоидных клеток 2 типа (ВЛК2) и других клеток иммунной системы и продукция ими Th2-цитокинов, включая ИЛ-4 и ИЛ-13, приводит к поражению кожи и дальнейшему поддержанию Th2-воспаления [53].

Хотя преимущественными генетическими факторами риска развития атопического дерматита являются мутации гена FLG, они не были обнаружены у всех пациентов с атопическим дерматитом, реже встречались, например, у пациентов, проживающих на юге Европы, отсутствовали у больных атопическим дерматитом из некоторых африканских стран [52, 54-55]. Можно предположить, что мутации гена FLG лишь частично объясняют подавление синтеза белка FLG при атопическом дерматите.

Th2-цитокины, характерные для данного типа воспаления, активируют сигнальные и эффекторные пути, опосредующие патологические изменения кожи. Особо важную роль в патогенезе атопического дерматита играют IL-4 и IL-13, не только опосредующие иммунную дисрегуляцию посредством направления дифференцировки наивных Т-хелперов в Th2-клетки и переключения В-клеток на синтез IgE, но и стимулирующие утолщение эпидермиса, снижение продукции антимикробных пептидов, барьерных белков (в том числе, филаггрина) и липидов кожи, включая керамиды, тем самым обуславливая характерные для атопического дерматита симптомы [5, 56].

Показано, что IL-4 и IL-13 снижали уровень экспрессии FLG [9,57-58] *in vitro*. Таким образом, Th2-путь при атопическом дерматите может иметь большее влияние на подавление экспрессии FLG, чем мутация гена FLG [59-60].

Одним из механизмов в развитии дисфункции кожного барьера при атопическом дерматите является снижение выработки белков терминальной дифференцировки: FLG, LOR и IVL [61]. Ключевые цитокины Th2-воспаления IL-4 и IL-13 ингибируют экспрессию этих молекул путем активации преобразователя сигнала и активатора транскрипции STAT3 [62]. Существенное значение в нарушении барьерной функции при атопическом дерматите отводят трансэпидермальной потере воды как в пораженных, так и в непораженных участках кожного покрова, следствием чего является сухость, зуд и шелушение [52, 63]. Наряду с нарушением целостности кожного барьера, при атопическом дерматите отмечается повышенная колонизация микроорганизмов, преимущественно золотистым стафилококком, что еще больше усугубляет Th2-опосредованное воспаление кожи [64]. Повышается уровень интерлейкинов IL-4 и IL-13, которые подавляют экспрессию антимикробных пептидов [65]. Кроме того, хроническая колонизация кожи золотистым стафилококком может привести к повышению уровня IL-17, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8 [66-67]. Длительное хроническое воспаление приводит к дисбалансу соотношения Th1, Th2 и Th17 лимфоцитов. В результате инфильтрации клеток Th17 эпителиальные клетки продуцируют IL-22 и IL-17A, что приводит к фиброзу тканей и хроническому воспалению [68-69].

Lee E. и соавт. (2022) изучали потенциальные терапевтические микробиомы кожи, подавляющие иммунные реакции, вызванные золотистым стафилококком, и повышающие регуляцию генов, связанных с барьерной функцией кожи через сигнальный путь AhR. Полученные результаты свидетельствовали о том, что потенциальные терапевтические микробиомы кожи могут предотвращать нарушение кожного барьера, индуцированное IL-4/IL-13 подавлением FLG, LOR и IVL, вызванным колонизацией золотистого стафилококка, путём двойной активации AhR/NRF2. Кроме того, экспрессия OVOL1 также может модулироваться функциональными микробиомами посредством двойной активации AhR/NRF2 [70].

По данным Li Z.Z. и соавт. (2019) было установлено, что полиморфизмы гена *AhR* rs10249788 и rs2066853 обнаружены у пациентов с атопическим дерматитом, псориазом и здоровых лиц контрольной группы, но не было обнаружено существенных различий в частотах генотипов или аллелей между тремя группами. При этом было показано, что генотипы *AhR* rs2066853 (AG + AA) или rs10249788 (CT + TT) являются фактором риска развития выраженной сухости кожи в китайской популяции пациентов с атопическим дерматитом [71]. Следует отметить, что rs10249788 существует в промоторной области *AhR*, где ядерный фактор 1C (NF1C) связывается и подавляет транскрипцию и экспрессию белка *AhR*. Примечательно, что ядерный фактор 1C (NF1C) чаще ассоциируется с аллелем С по сравнению с аллелем Т в rs10249788. Таким образом, субъекты с аллелем rs10249788 (CC) экспрессируют меньше *AhR*, чем субъекты с аллелем rs10249788 (TT) [72]. Фактически, уровни мРНК *AhR* для генотипа TT в 1,7 раза выше, чем для генотипа CC. Не было получено существенных различий в продукции *AhR* между генотипами CC и CT [73].

При атопическом дерматите сообщалось об иммуногистохимических исследованиях и ПЦР-анализе в реальном времени на *AhR* [74-75]. Hong C.H. и соавт. (2016) показали повышенную экспрессию как *AhR*, так и ARNT без индукции CYP1A1 в пораженной коже пациентов с атопическим дерматитом по сравнению со здоровой кожей [74]. Альтернативно, Kim H.O. и соавт. (2014) продемонстрировали повышенную экспрессию ARNT и CYP1A1, но не *AhR* в пораженной коже при атопическом дерматите [75].

Поскольку Th2-воспаление снижает выработку филагрина и других белков, связанных с кожным барьером, повышенная регуляция *AhR*/ARNT может быть компенсаторной для ослабления Th2-опосредованного снижения продукции филагрина. Недавнее исследование продемонстрировало возможность того, что в условиях Th2-воспаления уменьшается выработка эндогенного лиганда *AhR*, такого как индол-3-альдегид, комменсальной микробиотой кожи [13]. Эти результаты в совокупности предполагают, что большинству молекул *AhR*, вероятно, недостаточно физиологических лигандов в среде, подверженной Th2-

воспалению при atopическом дерматите. Следовательно, быструметаболизирующиеся лиганды AhR, такие как FICZ и индол-3-альдегид, соответствующим образом активируют ось AhR/ARNT/FLG, что может быть использовано в терапевтических целях [13-14]. При этом продолжительная активация оси AhR/ARNT/FLG медленно метаболизирующимися диоксинами и загрязнителями окружающей среды может усилить барьерную дисфункцию и усугубить течение atopического дерматита [74].

### **Роль AhR в реализации эффекта фототерапии atopического дерматита**

Методы фототерапии нашли широкое применение в лечении хронических заболеваний кожи. УФ-излучение способно модифицировать врожденный и адаптивный иммунный ответ, опосредуя механизмы воздействия на цитокины, Т-лимфоциты, белки кожного барьера, комменсальный микробиом кожи. Это послужило основой для терапевтического применения спектральных диапазонов УФА и УФВ для лечения воспалительных аутоиммунных заболеваний, включая atopический дерматит [76-78].

Воздействие УФ-излучения на клетки-мишени и ткани запускается путями молекулярного и клеточного повреждения, которые индуцируются, когда ультрафиолет поглощается хромофорами, находящимися в коже. Урокановая кислота (UCA) в роговом слое и ядерная ДНК в эпидермальных кератиноцитах и клетках Лангерганса являются наиболее хорошо изученными хромофорами в фотоиммунологических исследованиях [79]. Однако УФ-излучение также оказывает влияние на другие хромофоры, которые запускают сигнальные события, очень важные для иммунных процессов в коже. Fritsche E. и соавт. (2007) предоставляют убедительные доказательства того, что ведущее событие, которое приводит в действие путь передачи сигнала УФВ-излучения, происходит в цитоплазме и состоит из лиганд-зависимой активации рецептора арильных углеводов (AhR) [11].

Важно отметить, что исследования *ex vivo* с AhR-фибробластами дикого типа или нулевыми фибробластами показали, что сыворотка мышей, кожа которых подвергалась 15-минутному воздействию УФВ, но не контрольная сыворотка, поддерживала активность агониста AhR в течение 30 минут после УФ-облучения, индуцируя экспрессию AhR-зависимого гена. Более того, 15-минутное воздействие ультрафиолетового излучения на кожу индуцировало специфичное для AhR связывание ДНК и регуляцию генов-мишеней *in vivo* в течение 3-6 часов после облучения в крови и периферических тканях, включая кишечник. Эти результаты показывают, что воздействие на кожу мышей одной минимальной эритемной дозы УФВ индуцирует быструю передачу сигналов AhR во многих периферических органах, предоставляя убедительные доказательства того, что умеренное воздействие ультрафиолета может осуществлять эндокринный контроль иммунитета через AhR [80].

Чтобы проверить влияние однократных доз умеренного ультрафиолетового облучения на передачу сигналов AhR в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, приведенных ниже, использовали протокол облучения, который генерировал 1,2 кДж/м<sup>2</sup> или 2,5 кДж /м<sup>2</sup> после 15 или 30-минутного воздействия, что эквивалентно примерно 1-2 минимальным эритемным дозам у мышей. Также показано, что используемый уровень облучения не вызывает вовсе или вызывает только умеренное увеличение циркулирующих уровней метаболитов витамина D *in vivo* и, таким образом, представляет собой низкую физиологическую дозу. Были проведены эксперименты *in vitro*, чтобы проверить кинетику УФ-индуцированной ядерной транслокации AhR. Использовали узкополосный (311 нм) источник ультрафиолетового УФВ излучения для исследований *in vitro*, поскольку широкополосный УФВ индуцирует повышенные уровни гибели клеток *in vitro* даже при ограниченном воздействии. В этих условиях однократное воздействие в течение 10-30 минут индуцировало ядерную транслокацию AhR в хорошо дифференцированных клетках плоскоклеточной карциномы SCC25 и клеток ТНР-1 в степени, сходной с индуцированной AhR. Аналогичная степень ядерной транслокации AhR также наблюдалась в кератиноцитах HaCaT после однократного 15-минутного воздействия УФВ. Активируемая светом AhR передача сигналов наблюдалась в различных культивируемых клетках со времени первого отчета Пейна в 1976 году [80-81].

Таким образом, в совокупности приведенные выше эксперименты *in vitro* показывают, что умеренное воздействие УФВ индуцирует передачу сигналов AhR внутри клетки.

Арилуглеводородный рецептор сам по себе не является хромофором, а выступает в качестве лиганд-активируемого фактора транскрипции. Профиль индуцированной экспрессии генов и, следовательно, клеточный исход заметно варьируется в зависимости от типа клеток и уровня экспрессии AhR [24].

В эпидермальных клетках передача сигналов AhR, как было продемонстрировано, может активироваться в ответ на воздействие УФ-излучения. Поглощение УФВ-излучения цитоплазмным триптофаном, который, таким образом, функционирует как хромофор, приводит к образованию фотопродуктов, в частности 6-формилиндоло[3,2-б]карбазол (FICZ). Тот в свою очередь с высокой аффинностью связывается с AhR и активирует нижестоящие сигнальные пути: экспрессию различных генов, таких как ферменты цитохрома P450 (CYP1A1) и ЦОГ-2, что может способствовать иммуносупрессии, вызванной УФ-излучением [11]. FICZ обнаруживается в коже человека *in vivo* [82] и его метаболиты присутствуют в моче лиц, подвергшихся воздействию УФ-излучения [83]. Местное применение антагониста AhR было использовано, чтобы показать, что воздействие УФ-излучения индуцирует экспрессию AhR-зависимого гена в коже человека *in vivo* [84].

Ряд экспериментальных исследований продемонстрировал, что иммуномодулирующие эффекты фототерапии реализуются через модифицированную экспрессию цитокинов со снижением IL-5, IL-13 и IL-31, индукцией апоптоза Т-лимфоцитов и уменьшением количества дендритных клеток. Отмечалось снижение экспрессии генов кодирующих Th2-ассоциированные хемокины и цитокины (IL-13, CCL11, CCL17, CCL18, CCL22). Было показано, что экспрессия гена IL-22, значительно увеличенная в сравнении с содержанием в нормальной коже, достоверно снижалась после воздействия УФВ-311 ( $p < 0,05$ ) [85-88]. В модели дерматита у мышей местное применение FICZ активировало AhR и значительно уменьшило выраженность дерматита и гистологические признаки воспаления со снижением экспрессии гена IL-22 при хроническом дерматите, вызванном антигеном клеща [14].

Известно, что AhR присутствует во всех клетках кожи и высоко экспрессируется в Т-хелперах 17 типа. AhR участвует также в индукции регуляторных Т-клеток (Tregs) и в поддержании их подавляющей активности [24]. Это имеет решающее значение для баланса между регуляторными Т-клетками (Tregs) и провоспалительными Т-клетками. Действительно, убедительные данные свидетельствуют о том, что AhR способствует дифференцировке и пролиферации Tregs [89].

Кроме того, местное применение FICZ восстанавливало вызванную дерматитом пониженную регуляцию филагтрина [14], по-видимому, по механизмам, подробно описанным выше в данной статье.

Поскольку FICZ является эндогенным фотопродуктом УФВ [14], продемонстрированные выше эффекты FICZ на кожный барьер и иммунную регуляцию в коже могут объяснить, по крайней мере частично, почему фототерапия УФВ эффективна для лечения атопического дерматита [78, 90].

В тоже время, хотя антиоксидантные лиганды AhR оказывают терапевтическое влияние при дерматите, чрезмерная активация AhR путем генетических манипуляций у трансгенных мышей или лечения диоксином вызывает проявления дерматита, сопровождавшегося зудом, скорее всего, из-за аномально ускоренного процесса кератинизации, эпидермального акантоза, удлинения нервных волокон и выработки артемина, ответственного за зуд [46, 91-92].

Таким образом, AhR можно отнести к списку молекулярных мишеней, которые УФ использует для оказания иммуносупрессивного действия.

### **Возможности AhR-таргетной терапии атопического дерматита**

На основании данных о патогенетическом значении AhR и полиморфизма его гена при атопическом дерматите, были проведены клинические исследования топического лиганда

AhR тапинарофа, показавшие его эффективность в лечении атопического дерматита [93-94].

Тапинароф

(5-[(E)-2-фенилэтинил]-2-[пропан-2-ил] бензол-1,3-диол, WBI-1001, GSK2894512 или бентивимод) представляет собой природный (но в настоящее время полностью синтетический) гидроксированный стильбен, продуцируемый бактериальными симбионтами энтомопатогенных нематод [93-94].

Тапинароф представляет собой высокоаффинный AhR-лиганд с антиоксидантной активностью за счет активации NRF2 и структуры, поглощающей АФК [95] (рис. 1). Тапинароф активирует ось AHR/CYP1A1 и увеличивает экспрессию филаггрина и инволюкрина [94]. По данным Smith S.H. (2017) тапинароф подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов в стимулированных CD4+ Т-клетках периферической крови и коже человека *ex vivo* и влияет на экспрессию барьерных генов в первичных кератиноцитах человека. Оба эти процесса, вероятно, происходят после активации AhR.

Противовоспалительные свойства тапинарофа обусловлены агонизмом AhR, убедительно продемонстрированы на мышинной модели псориазоподобных поражений кожи, вызванных имиквимодом. Местное лечение мышей с достаточным уровнем AhR тапинарофом приводило к обусловленному соединениями уменьшению эритемы, толщины эпидермиса и снижения уровня тканевых цитокинов. Напротив, тапинароф не оказывает влияния на вызванное имиквимодом воспаление кожи у мышей с дефицитом AhR [94].

В 2021 году было проведено двойное слепое контролируемое исследование эффективности 1% крема тапинароф у пациентов с атопическим дерматитом. Пациенты получали наружно крем тапинароф в концентрации 0,5%, либо 1%, либо плацебо один или два раза в день в течение 12 недель с последующим 4-недельным наблюдением. Результаты включали глобальную оценку исследователя (IGA), индекс площади и тяжести экземы (EASI), площадь пораженной поверхности тела, баллы по числовой шкале оценки зуда, оценку пациентами тяжести симптомов атопического дерматита и зуда, а также баллы по шкале оценки экземы, ориентированной на пациента (РОЕМ). Исследование состояло из трех оценочных периодов: от 1 до 4 недель скрининга, 12 недель двойного слепого лечения и 4 недели наблюдения без лечения. Из 247 больных, включенных в исследование, 191 (77%) завершил исследование, включая последующее посещение на 16 неделе. В целом исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были сопоставимы между группами лечения. У большинства испытуемых (91%) базовый показатель IGA составлял 3 (умеренный). Тридцать процентов рандомизированных испытуемых (n=73) были подростками. Применение других методов терапии, которые могли бы существенно повлиять на реакцию на крем тапинароф, было запрещено. По результатам данного исследования

показатели IGA на 12 неделе были выше в группах, получавших тапинароф по сравнению с группой, получавших плацебо, достигая статистической значимости при использовании крем тапинароф 1% дважды в день. Показатели EASI на  $\geq 75\%/90\%$  от исходного уровня были статистически выше в группах получавших тапинароф 1% по сравнению с плацебо и дозой 0,5% один раз в день, и 0,5% два раза в день. Площадь пораженной поверхности тела была значительно уменьшена в группах тапинарофа (за исключением 0,5% дважды в день). Все пациенты сообщали о том, что тяжесть симптомов атопического дерматита и зуда значительно/умеренно уменьшилась в группах тапинарофа. Большинство побочных эффектов были легкими или умеренными. Большинство испытуемых практически не испытывали раздражения в месте нанесения, оцененного исследователем, или самостоятельно сообщали о жжении/покалывании и зуде в месте нанесения в течение всего периода исследования, без видимых различий между кремом тапинароф и средствами для ухода за кожей.

Улучшение констатировалось уже на 1 неделе терапии и сохранялось в течение 4 недель после последнего применения препарата. Первичный анализ фазы IIb данного исследования показал, что крем тапинароф эффективен и хорошо переносится взрослыми и подростками с атопическим дерматитом, может представлять собой перспективный метод топической терапии. Результаты исследования подтверждают гипотезу, что крем тапинароф представляет собой важное достижение в разработке топических средств терапии атопического дерматита и требует дальнейшего изучения на этапе III клинических исследований [96].

### Заключение

В последние годы опубликовано значительное число исследований, подчеркивающих регулируемую роль AhR в физиологии кожи. Доказано участие AhR в реализации иммунных механизмов патогенеза атопического дерматита, в том числе регуляции функции кожного барьера. Представлены доказательства как физиологических, так и патологических эффектов передачи сигналов AhR в зависимости от воздействующего лиганда. Действительно, измененная функция AhR, по-видимому, может быть связана как с нарушением кожного барьера, так и с высвобождением провоспалительных цитокинов - двух ключевых факторов в развитии атопического дерматита.

В настоящее время агонист AhR тапинароф в ходе II фазы клинических исследований показал свою эффективность при лечении атопического дерматита. Однако часть реализуемых механизмов арилуглеводородного рецептора недостаточно изучена, ввиду чего требуются дальнейшие исследования по установлению участия AhR как в физиологических, так и патологических процессах в коже, а также определения эффективности и безопасности тех или иных методов терапии, реализующих свое действие через влияние на AhR.

В связи с этим, представляется перспективным проведение дальнейших исследований по изучению роли AhR в терапевтической эффективности методов фототерапии у больных atopическим дерматитом, используемых в настоящее время для лечения данного заболевания. Полученные данные позволят оценить взаимосвязь уровня экспрессии AhR с эффективностью и безопасностью фототерапии у данных больных.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы автора.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the author.

**Конфликт интересов:** автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest:** The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### Об авторах

**Павел Викторович Городничев** адрес: 603006, Россия, Нижний Новгород, ул. Ковалихинская, д. 49Г; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: [gorpav@icloud.com](mailto:gorpav@icloud.com)

**Pavel V. Gorodnichev**; address: 49G Kovalikhinskaya street, 603006 Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: [gorpav@icloud.com](mailto:gorpav@icloud.com)

### Литература/ References

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
2. Silverberg JL. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):283–289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002
3. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022; 98(5):18–33 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in 2019–2021 in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(5):18–33. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1337
4. Igarashi A, Fujita H, Arima K, Inoue T, Dorey J, Fukushima A, et al. Health-care resource use and current treatment of adult atopic dermatitis patients in Japan: A retrospective claims database analysis. *J Dermatol*. 2019;46(8):652–661. doi: 10.1111/1346-8138.14947
5. Furue M, Ulzii D, Vu YH, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol*. 2019;16(2):97–107. doi: 10.22034/IJI.2019.80253
6. Furue K, Mitoma C, Tsuji G, Furue M. Protective role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonists in skin barrier and inflammation. *Immunobiology*. 2018;223(3):327–330. doi: 10.1016/j.imbio.2017.10.047
7. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Antioxidative Phytochemicals Accelerate Epidermal Terminal Differentiation via the AHR-OVOL1 Pathway: Implications for Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(10):918–923. doi: 10.2340/00015555-3003
8. Furue M, Takahara M, Nakahara T, Uchi H. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(9):769–779. doi: 10.1007/s00403-014-1481-7.
9. van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2013;123(2):917–927. doi: 10.1172/JCI65642
10. Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S, Uchi H. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci*. 2015;80(2):83–88. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.011
11. Fritsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, et al. Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):8851–8856. doi: 10.1073/pnas.0701764104

12. Magiatis P, Pappas P, Gaitanis G, Mexia N, Melliou E, Galanou M, et al. Malassezia yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):2023–2030. doi: 10.1038/jid.2013.92
13. Yu J, Luo Y, Zhu Z, Zhou Y, Sun L, Gao J, et al. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2108–2119.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.036
14. Kiyomatsu-Oda M, Uchi H, Morino-Koga S, Furue M. Protective role of 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ), an endogenous ligand for arylhydrocarbon receptor, in chronic mite-induced dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(3):284–294. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.02.014
15. Nebert DW. Aryl hydrocarbon receptor (AHR): "pioneer member" of the basic-helix/loop/helix per-Arnt-sim (bHLH/PAS) family of "sensors" of foreign and endogenous signals. *Prog Lipid Res*. 2017;67:38–57. doi: 10.1016/j.plipres.2017.06.001
16. Swanson HI. DNA binding and protein interactions of the AHR/ARNT heterodimer that facilitate gene activation. *Chem Biol Interact*. 2002;141(1-2):63–76. doi: 10.1016/s0009-2797(02)00066-2
17. Seok SH, Lee W, Jiang L, Molugu K, Zheng A, Li Y, et al. Structural hierarchy controlling dimerization and target DNA recognition in the AHR transcriptional complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(21):5431–5436. doi: 10.1073/pnas.1617035114
18. Corrada D, Denison MS, Bonati L. Structural modeling of the AhR:ARNT complex in the bHLH-PASA-PASB region elucidates the key determinants of dimerization. *Mol Biosyst*. 2017;13(5):981–990. doi: 10.1039/c7mb00005g
19. Stevens EA, Mezrich JD, Bradfield CA. The aryl hydrocarbon receptor: a perspective on potential roles in the immune system. *Immunology*. 2009;127(3):299–311. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03054.x
20. Esser C, Bargaen I, Weighardt H, Haarmann-Stemmann T, Krutmann J. Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin. *Semin Immunopathol*. 2013;35(6):677–691. doi: 10.1007/s00281-013-0394-4
21. Furue M, Fuyuno Y, Mitoma C, Uchi H, Tsuji G. Therapeutic agents with AHR inhibiting and NRF2 activating activity for managing chloracne. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(7):90. doi: 10.3390/antiox7070090
22. Mimura J, Fujii-Kuriyama Y. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1619(3):263–268. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00485-3
23. Beischlag TV, Luis Morales J, Hollingshead BD, Perdew GH. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2008;18(3):207–250. doi: 10.1615/critreveukargeneexpr.v18.i3.20

24. Esser C, Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol Rev.* 2015;67(2):259–279. doi: 10.1124/pr.114.009001
25. Poland A, Glover E, Kende AS. Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol. Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *J Biol Chem.* 1976;251(16):4936–4946.
26. Tian J, Feng Y, Fu H, Xie HQ, Jiang JX, Zhao B. The Aryl Hydrocarbon Receptor: A Key Bridging Molecule of External and Internal Chemical Signals. *Environ Sci Technol.* 2015;49(16):9518–9531. doi: 10.1021/acs.est.5b00385
27. Denison MS, Nagy SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:309–334. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135828
28. Nguyen LP, Bradfield CA. The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor. *Chem Res Toxicol.* 2008;21(1):102–116. doi: 10.1021/tx7001965
29. Denison MS, Soshilov AA, He G, DeGroot DE, Zhao B. Exactly the same but different: promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol Sci.* 2011;124(1):1–22. doi: 10.1093/toxsci/kfr218
30. Carreira VS, Fan Y, Kurita H, Wang Q, Ko CI, Naticchioni M, et al. Disruption of Ah Receptor Signaling during Mouse Development Leads to Abnormal Cardiac Structure and Function in the Adult. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142440. doi: 10.1371/journal.pone.0142440
31. Stockinger B, Di Meglio P, Gialitakis M, Duarte JH. The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:403–432. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120245
32. Fujii-Kuriyama Y, Kawajiri K. Molecular mechanisms of the physiological functions of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor, a multifunctional regulator that senses and responds to environmental stimuli. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(1):40–53. doi: 10.2183/pjab.86.40
33. Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Chiba T, Ito T, et al. Antioxidants for Healthy Skin: The Emerging Role of Aryl Hydrocarbon Receptors and Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor-2. *Nutrients.* 2017;9(3):223. doi: 10.3390/nu9030223
34. Mimura J, Ema M, Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y. Identification of a novel mechanism of regulation of Ah (dioxin) receptor function. *Genes Dev.* 1999;13(1):20–25. doi: 10.1101/gad.13.1.20
35. Baron JM, Höller D, Schiffer R, Frankenberg S, Neis M, Merk HF, et al. Expression of multiple cytochrome p450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2001;116(4):541–548. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.01298.x

36. Kopf PG, Walker MK. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases reactive oxygen species production in human endothelial cells via induction of cytochrome P4501A1. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;245(1):91–99. doi: 10.1016/j.taap.2010.02.007

37. Tanaka Y, Uchi H, Hashimoto-Hachiya A, Furue M. Tryptophan Photoproduct FICZ Upregulates IL1A, IL1B, and IL6 Expression via Oxidative Stress in Keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:9298052. doi: 10.1155/2018/9298052

38. Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y, et al. An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *J Dermatol Sci.* 2011;62(1):42–49. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.10.017

39. Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, et al. Antioxidant *Opuntia ficus-indica* Extract Activates AHR-NRF2 Signaling and Upregulates Filaggrin and Loricrin Expression in Human Keratinocytes. *J Med Food.* 2015;18(10):1143–1149. doi: 10.1089/jmf.2014.3396

40. Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, et al. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):59–68. doi: 10.1038/jid.2011.194

41. Yeager RL, Reisman SA, Aleksunes LM, Klaassen CD. Introducing the "TCDD-inducible AhR-Nrf2 gene battery". *Toxicol Sci.* 2009;111(2):238–246. doi: 10.1093/toxsci/kfp115

42. Takei K, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway. *Toxicol Lett.* 2015;234(2):74–80. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.02.007

43. Kypriotou M, Huber M, Hohl D. The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Exp Dermatol.* 2012;21(9):643–649. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01472.x

44. Loertscher JA, Sattler CA, Allen-Hoffmann BL. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters the differentiation pattern of human keratinocytes in organotypic culture. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001;175(2):121–129. doi: 10.1006/taap.2001.9202

45. Loertscher JA, Lin TM, Peterson RE, Allen-Hoffmann BL. In utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes accelerated terminal differentiation in fetal mouse skin. *Toxicol Sci.* 2002;68(2):465–472. doi: 10.1093/toxsci/68.2.465

46. Kennedy LH, Sutter CH, Leon Carrion S, Tran QT, Bodreddigari S, Kensicki E, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated production of reactive oxygen species is an essential step in the mechanism of action to accelerate human keratinocyte differentiation. *Toxicol Sci.* 2013;132(1):235–249. doi: 10.1093/toxsci/kfs325

47. van den Bogaard EH, Podolsky MA, Smits JP, Cui X, John C, Gowda K, et al. Genetic and pharmacological analysis identifies a physiological role for the AHR in epidermal differentiation. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1320–1328. doi: 10.1038/jid.2015.6

48. Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T, et al. Galactomyces fermentation filtrate prevents T helper 2-mediated reduction of filaggrin in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):786–793. doi: 10.1111/ced.12635

49. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Antioxidative Phytochemicals Accelerate Epidermal Terminal Differentiation via the AHR-OVOL1 Pathway: Implications for Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(10):918–923. doi: 10.2340/00015555-3003

50. Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Murai M, Yan X, Furue M. Upregulation of FLG, LOR, and IVL Expression by *Rhodiola crenulata* Root Extract via Aryl Hydrocarbon Receptor: Differential Involvement of OVOL1. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1654. doi: 10.3390/ijms19061654

51. Jin UH, Karki K, Kim SB, Safe S. Inhibition of pancreatic cancer Panc1 cell migration by omeprazole is dependent on aryl hydrocarbon receptor activation of JNK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501(3):751–757. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.061

52. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1449–1456. doi: 10.1038/ng.3424

53. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1067–1070. doi: 10.1038/jid.2008.88

54. Cascella R, Foti Cuzzola V, Lepre T, Galli E, Moschese V, Chini L, et al. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. *J Invest Dermatol.* 2011;131(4):982–984. doi: 10.1038/jid.2010.398

55. Thawer-Esmail F, Jakasa I, Todd G, Wen Y, Brown SJ, Kroboth K, et al. South African amaXhosa patients with atopic dermatitis have decreased levels of filaggrin breakdown products but no loss-of-function mutations in filaggrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):280–282.e1–2. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.053.

56. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017;66(3):398–403. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.002

57. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031

58. Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, et al. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol.* 2015;42(2):171–180. doi: 10.1111/1346-8138.12717

59. Jurakic Toncic R, Kezic S, Jakasa I, Ljubojevic Hadzavdic S, Balic A, Petkovic M, et al. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):1789–1794. doi: 10.1111/jdv.16232

60. Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology.* 2019;158(4):281–286. doi: 10.1111/imm.13120

61. Trzeciak M, Sakowicz-Burkiewicz M, Wesserling M, Dobaczewska D, Gleń J, Nowicki R, et al. Expression of Cornified Envelope Proteins in Skin and Its Relationship with Atopic Dermatitis Phenotype. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(1):36–41. doi: 10.2340/00015555-2482

62. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):667–677.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.051

63. Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WH, Campbel LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1333–1336. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x

64. Furue M, Iida K, Imaji M, Nakahara T. Microbiome analysis of forehead skin in patients with atopic dermatitis and healthy subjects: Implication of *Staphylococcus* and *Corynebacterium*. *J Dermatol.* 2018;45(7):876–877. doi: 10.1111/1346-8138.14486

65. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1151–1160. doi: 10.1056/NEJMoa021481

66. Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, Oguma R, Wakabayashi S, Nygaard T, et al. *Staphylococcus aureus* Virulent PSM $\alpha$  Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2017;22(5):667–677.e5. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008

67. Sugaya M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1314. doi: 10.3390/ijms21041314

68. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1254–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015

69. Mulcahy ME, Leech JM, Renauld JC, Mills KH, McLoughlin RM. Interleukin-22 regulates antimicrobial peptide expression and keratinocyte differentiation to control *Staphylococcus aureus* colonization of the nasal mucosa. *Mucosal Immunol.* 2016;9(6):1429–1441. doi: 10.1038/mi.2016.24

70. Lee E, Min K, Ahn H, Jeon BN, Park S, Yun C, et al. Potential Therapeutic Skin Microbiomes Suppressing *Staphylococcus aureus*-Derived Immune Responses and Upregulating Skin Barrier Function-Related Genes via the AhR Signaling Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9551. doi: 10.3390/ijms23179551

71. Li ZZ, Zhong WL, Hu H, Chen XF, Zhang W, Huang HY, et al. Aryl hydrocarbon receptor polymorphisms are associated with dry skin phenotypes in Chinese patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(6):613–619. doi: 10.1111/ced.13841

72. Li D, Takao T, Tsunematsu R, Morokuma S, Fukushima K, Kobayashi H, et al. Inhibition of AHR transcription by NF1C is affected by a single-nucleotide polymorphism, and is involved in suppression of human uterine endometrial cancer. *Oncogene.* 2013;32(41):4950–4959. doi: 10.1038/onc.2012.509

73. Liu G, Asanoma K, Takao T, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, et al. Aryl hydrocarbon receptor SNP -130 C/T associates with dioxins susceptibility through regulating its receptor activity and downstream effectors including interleukin 24. *Toxicol Lett.* 2015;232(2):384–392. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.11.025

74. Hong CH, Lee CH, Yu HS, Huang SK. Benzopyrene, a major polycyclic aromatic hydrocarbon in smoke fume, mobilizes Langerhans cells and polarizes Th2/17 responses in epicutaneous protein sensitization through the aryl hydrocarbon receptor. *Int Immunopharmacol.* 2016;36:111–117. doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.017

75. Kim HO, Kim JH, Chung BY, Choi MG, Park CW. Increased expression of the aryl hydrocarbon receptor in patients with chronic inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol.* 2014;23(4):278–281. doi: 10.1111/exd.12350

76. Ullrich SE. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res.* 2005;571(1-2):185–205. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.059

77. Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J Invest Dermatol.* 2010;130(11):2654–2663. doi: 10.1038/jid.2010.166

78. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(11):1205–1214. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672537

79. Walterscheid JP, Nghiem DX, Kazimi N, Nutt LK, McConkey DJ, Norval M, et al. Cis-urocanic acid, a sunlight-induced immunosuppressive factor, activates immune suppression via the

5-HT<sub>2A</sub> receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(46):17420–17425. doi: 10.1073/pnas.0603119103

80. Memari B, Nguyen-Yamamoto L, Salehi-Tabar R, Zago M, Fritz JH, Baglolle CJ, et al. Endocrine aryl hydrocarbon receptor signaling is induced by moderate cutaneous exposure to ultraviolet light. *Sci Rep*. 2019;9(1):8486. doi: 10.1038/s41598-019-44862-4

81. Paine AJ. Induction of benzo[a]pyrene Mono-oxygenase in liver cell culture by the photochemical generation of active oxygen species. Evidence for the involvement of singlet oxygen and the formation of a stable inducing intermediate. *Biochem J*. 1976;158(1):109–117. doi: 10.1042/bj1580109

82. Schallreuter KU, Salem MA, Gibbons NC, Maitland DJ, Marsch E, Elwary SM, et al. Blunted epidermal L-tryptophan metabolism in vitiligo affects immune response and ROS scavenging by Fenton chemistry, part 2: Epidermal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ONOO(-)-mediated stress in vitiligo hampers indoleamine 2,3-dioxygenase and aryl hydrocarbon receptor-mediated immune response signaling. *FASEB J*. 2012;26(6):2471–2485. doi: 10.1096/fj.11-201897

83. Wincent E, Amini N, Luecke S, Glatt H, Bergman J, Crescenzi C, et al. The suggested physiologic aryl hydrocarbon receptor activator and cytochrome P4501 substrate 6-formylindolo[3,2-b]carbazole is present in humans. *J Biol Chem*. 2009;284(5):2690–2696. doi: 10.1074/jbc.M808321200

84. Tigges J, Haarmann-Stemmann T, Vogel CFA, Grindel A, Hübenthal U, Brenden H, et al. The new aryl hydrocarbon receptor antagonist E/Z-2-benzylindene-5,6-dimethoxy-3,3-dimethylindan-1-one protects against UVB-induced signal transduction. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):556–559. doi: 10.1038/jid.2013.362

85. Schade N, Esser C, Krutmann J. Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: molecular mechanisms and cellular alterations. *Photochem Photobiol Sci*. 2005;4(9):699–708. doi: 10.1039/b418378a

86. Novák Z, Bérces A, Rontó G, Pállinger E, Dobozy A, Kemény L. Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis. *Photochem Photobiol*. 2004;79(5):434–439. doi: 10.1562/ra-003r.1

87. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med*. 1997;186(10):1763–1768. doi: 10.1084/jem.186.10.1763

88. Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):583–593.e1–4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042

89. Quintana FJ, Murugaiyan G, Farez MF, Mitsdoerffer M, Tukupah AM, Burns EJ, et al. An endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(48):20768–20773. doi: 10.1073/pnas.1009201107
90. Ortiz-Salvador JM, Pérez-Ferriols A. Phototherapy in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:279–286. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5\_23
91. Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol*. 2017;18(1):64–73. doi: 10.1038/ni.3614
92. Edamitsu T, Taguchi K, Kobayashi EH, Okuyama R, Yamamoto M. Aryl Hydrocarbon Receptor Directly Regulates *Artemin* Gene Expression. *Mol Cell Biol*. 2019;39(20):e00190–e00199. doi: 10.1128/MCB.00190-19
93. Bissonnette R, Poulin Y, Zhou Y, Tan J, Hong HC, Webster J, et al. Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to severe atopic dermatitis: results from a 12-week, multicentre, randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2012;166(4):853–860. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10775.x
94. Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, Nicodeme E, Bui T, Simmons C, et al. Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *J Invest Dermatol*. 2017;137(10):2110–2119. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.004
95. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, Wu S, Robbins K, Gallagher K, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):89–98.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.047
96. Paller AS, Stein Gold L, Soung J, Tallman AM, Rubenstein DS, Gooderham M. Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(3):632–638. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.135

## Рисунки

