

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕРВНОЙ, ЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ

А.А. Шандра, В.В. Шухтин

Одесский национальный медицинский университет

Резюме. *С учетом современных данных литературы, свидетельствующих о тесной двусторонней взаимосвязи между кожей, иммунной и нейроэндокринной системами, роль нарушений функций нервной системы в патогенезе аллергического воспаления кожи, особенно, атопического дерматита, весьма значительна. Имунокомпетентные клетки и нейроны секретируют нейромедиаторы и факторы роста, которые высвобождаются в кровь или кожу, участвуют в механизмах нейрогенного воспаления, оказывающего существенное влияние на иммунологически-индуцированное воспаление кожи. В условиях атопического дерматита отмечаются специфические морфологические, нейрофизиологические и нейробиологические изменения кожи, отражающие дисрегуляторные нарушения функций иммунной, нейроэндокринной систем. Изложенные в обзоре литературы данные свидетельствуют о необходимости разработки новых терапевтических подходов в лечении атопического дерматита.*

Ключевые слова: *атопический дерматит, кожа, нейромедиаторы, цитокины, факторы роста, воспаление.*

Атопический дерматит (АтД) – является одним из самых распространенных аллергических заболеваний у взрослых и детей. Патогенез АтД включает иммунологические нарушения, изменение морфологии и функции кожи, расстройства нейроэндокринной регуляции функций. Иммунологическая основа развития АтД – IgE-обусловленная гиперчувствительность. Однако гигантская сеть иммуноцитов не изолирована и выяснение природы и механизмов взаимодействия между ними, нервной системой и кожей привлекает все большее внимание исследователей. О важной роли нарушений нервной системы в генезе АтД свидетельствуют результаты многочисленных клинических наблюдений, показавших, что стресс, в том

числе эмоциональный, часто является триггерным фактором, вызывающим кожные высыпания и зуд. Однако до 90-х годов роль нервной системы в патогенезе АтД обозначалась скорее в виде вопроса, т.к. многие детали оставались невыясненными [16, 34]. Значение психонейроиммунных взаимодействий в патогенезе АтД сегодня рассматривают с новых позиций на основе открытия материальных субстратов, обеспечивающих эти взаимодействия. Новые данные последнего времени отчетливо свидетельствуют о существенном, порой решающем участии клеток нервной системы в патофизиологических механизмах АтД. Появляется все больше данных о том, что термин «нейродермит», который часто и сегодня используют

в Германии для обозначения «атопического дерматита» представляется, по мнению L. Misery [34] вполне обоснованным. Целью настоящего обзора является обобщение значительного числа недавно представленных фактов, посвященных расшифровке взаимодействия нервной, эндокринной, иммунной систем и кожи в патогенезе АД.

Нейро-эндокринно-иммунная система и кожа

Как известно, кожа относится к числу наиболее иннервируемых органов. Нервные волокна иннервируют кожу, включая гиподермальный, дермальный и эпидермальный слои. Показано, что в коже аксонные терминалы нейронов контактируют со всеми типами клеток с помощью синаптических механизмов, т.к. межклеточные расстояния менее 300 нм [15]. Описана взаимосвязь между нервными волокнами в эпидермисе и кератиноцитами, дендритическими клет-

ками Лангерганса, в дерме контакт между нервными волокнами и тучными клетками [44, 28, 22]. Кожные покровы ребенка раннего возраста не случайно становятся органом-мишенью аллергической реакции. Собственно, кожа и подкожная жировая клетчатка детей, особенно раннего возраста, представляют собой огромную совокупность клеток, участвующих в распознавании, представлении антигенов и обеспечении эффективного ответа на них. Подкожную жировую клетчатку детей раннего возраста считают ретикуло-гистиоцитарным органом, сходным по гистогенезу и функции с костным мозгом [3]. Важное значение придается факту наличия в коже и подкожной клетчатке множества тучных клеток.

С помощью иммуноцитохимических и других методов современного анализа в коже человека выявлено более 30 нейромедиаторов и нейрогормонов (Таблица 1) [34].

Таблица 1

Нейромедиаторы, участвующие в патогенезе atopического дерматита

Нейромедиаторы	Другие биологически активные вещества
Адренкортикотропный гормон (АКТГ)	Ацетилхолин (АХ)
Кальцитонин ген-подобный пептид (КГПП)	Ангиотензин (АГ)
Гастрин-рилизинг гормон (ГРГ)	ДОФА
Меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ)	Дофамин
Эндорфины	Гистамин
Энкефалины	Норадреналин
Галанин	Оксид азота (NO)
Нейрокинин А	Серотонин
Нейрокинин В	
Нейропептид Y	
Неротензин	
Пролактин	
Паратгормон	
Соматостатин	
Субстанция Р	
Вазоинтестинальный пептид (ВИП)	

Большинство из них – нейропептиды и гормоны (пролактин, меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) и адренкортикотропный гормон (АКТГ)) выступают в роли как нейромедиаторов, так и гуморальных факторов и являются основным «химическим» субстратом, обеспечивающим взаимодействие кожи, нейроэндокринной и иммунной систем. В коже нейромедиаторы синтезируются клетками Меркеля, Лангерганса, кератиноцитами, меланоцитами, нервными окончаниями, а также клетками иммунной системы (лимфоцитами, моноцитами-макрофагами, тучными клетками, гранулоцитами) [32].

Так как наличие нейросекреторных гранул было описано только в окончаниях нервных волокон и клетках Меркеля, то механизмы синтеза нейромедиаторов другими клетками остаются недостаточно выясненными. Клетки кожи способны синтезировать многие нейромедиаторы подобно нервным клеткам, а на их клеточных мембранах экспрессируются нейрональные маркеры, например, белок S100 и специфическая нейрональная энлаза и нейромедиаторные рецепторы. Например, показано, что клетки Лангерганса продуцируют проопиомеланокортин – прекурсор МСГ, АКТГ и бета-эндорфина [11]. С помощью рецепторов на клеточных мембранах, нейромедиаторы – субстанция Р, КГПП, ГРП и альфа-МСГ могут модулировать функцию клеток Лангерганса, играющих ключевую роль во взаимосвязи кожи, иммунной и нервной систем [44, 35]. Нейромедиаторы модулируют функцию разных типов клеток кожи, включая эпителиальные, эндотелиальные, мышечные, иммунные, фибробласты, эпидермальные и другие. Так, например, субстанция Р может тормозить презентацию антигенов на Т-лимфоцитах и клетках Лангерганса [12]. Показано, что КГПП уменьшает продукцию клетками Лангерганса интерлейкинов 1 и 12 и повышает уровень интерлейкина 10 [8].

Таким образом, приведенные данные являются частью значительного числа недавно представленных фактов, обосновывающих

положение о том, что нейроэндокринная, иммунная системы и кожа имеют общие свойства, и их тесное взаимодействие направлено на обеспечение общей функции. Тесные анатомические и физиологические связи трех систем, а также их взаимодействие в патогенезе некоторых заболеваний позволили L. Misery [34] предложить концепцию нейро-эндокринно-иммунно-кожной системы (НЭИКС). Этим представлениям соответствует концепция взаимодействия системы мозг-кожа (brain skin connection) и ее роли в патогенезе некоторых заболеваний кожи [40, 37], являющаяся в свою очередь отражением дальнейшего развития, появившегося в 50-60-е годы нового направления, обозначенного термином «психодерматология» [46]. Сходство по ряду фенотипических и функциональных признаков клеток нервной, иммунной систем и кожи, сегодня дополнено данными о структурной взаимосвязи, выявленными клеточными контактами между нервными волокнами, иммуноцитами и элементами кожи, химическое «соединение», осуществляемое с помощью продукции клетками кожи нейромедиаторов и цитокинов, а также рецепторов к ним, экспрессируемых на клеточных мембранах, выделенных из нервной, лимфоидной ткани и клеток кожи, функциональное взаимодействие путем модулирующих влияний нейромедиаторов на иммуноциты и клетки кожи, а также реципрокное взаимовлияние между кожей, нервной и иммунной системами в течение заболеваний. Общим «языком» осуществления взаимодействия клеток НЭИКС кроме нейромедиаторов, цитокинов являются также факторы роста (например, фактор роста нервов (NGF), мозговой фактор роста (BDNF) и нейротрофины 3 и 4 (NT-3 и NT-4) [23, 41].

Нейро-эндокринно-иммунно-кожная система и атопический дерматит

Нервная система путем влияния нейромедиаторов на иммуноциты играет существенную роль в развитии большинства дерматозов, особенно воспалительных, в том числе АтД и аутоиммунных заболева-

ний. Иннервация кожи у пациентов с АтД претерпевает существенную модификацию. Отмечено значительное возрастание плотности и гипертрофия нервных волокон в участках воспаления кожи, электромикроскопически выявлено редуцирование числа Шванновских клеток и увеличения количества митохондрий в окончаниях аксонов, свидетельствующее об активации свободных нервных окончаний [17]. Возрастание интенсивности иннервации, по видимому, обусловлено изменениями уровня факторов роста. Так, отмечено возрастание экспрессии NGF и его рецепторов в участках воспаления кожи по сравнению со здоровыми [25]. Повышенный уровень NGF коррелировал с тяжестью клинических проявлений АтД и выраженностью эозинофилии [43]. Топическая аппликация ингибиторов рецепторов NGF вызывала уменьшение плотности нервных окончаний в эпидермисе и улучшала клиническое течение АтД [21]. У пациентов с АтД отмечено также возрастание уровня BDNF в плазме крови и усиление продукции нейротрофина-4 кератиноцитами в участках воспаления кожи [39, 13].

В тоже время у пациентов с АтД отмечено изменение сенсорных функций кожи, в частности, механизмы развития зуда у больных АтД имеют ряд особенностей. Так, нанесение ацетилхолина вызывало боль у здоровых испытуемых, зуд у пациентов с проявлением АтД и сочетание зуда и боли у пациентов с АтД в период ремиссии [27]. У пациентов гистамин вызывал зуд, жжение в отличие от слабо выраженного чувства зуда у здоровых людей [30]. Известно, что хроническое течение АтД поддерживает так называемый зудорасчесочный цикл, поскольку зуд является постоянным симптомом этого заболевания. Кератиноциты, поврежденные при расчесывании кожи высвобождают цитокины и медиаторы воспаления, которые вызывают миграцию клеток в очаг воспаления кожи. Отмечено также снижение чувствительности кожи к электрическому раздражению у пациентов с экзогенной IgE-ассоциированной формой АтД в отличие от пациентов с эндо-

генной формой АтД, что обусловлено, возможно, нарушением барьерной функции кожи [36]. Кроме того, в отличие от здоровых людей нейроселективная чрезкожная электрическая стимуляция преимущественно вызывала зуд у больных АтД. Сенсорная гиперчувствительность у больных АтД коррелировала с выраженностью нарушений сна [38, 48]. При АтД в коже показано также повышение активности альфа-адренорецепторов и холино-рецепторов в условиях снижения активности бета-адренорецепторов, обуславливающих сосудистые нарушения и изменения функции потовых желез [26, 19].

Особое значение в изменении нейрофизиологических свойств кожи при АтД играют нервные волокна, так называемой «нехолинергической-неадренергической» иннервации или С-волокна, входящие в структуру «органа-мишени» при АтД – кожные покровы. В ответ на раздражение различными стимулами в С-концевых волокнах выделяются нейропептиды, такие как субстанция P, КГПП и нейрокинины A и B. В конечном итоге вазодилатация, проявляющаяся эритемой участка воспаления кожи, является результатом, так называемого сосудо-двигательного аксон-рефлекса и вегетативной дизрегуляции, проявляющаяся преобладанием парасимпатического звена, т.е. имеет место ваготония, которая признается одним из маркеров атопических заболеваний [26, 19].

При АтД отмечаются также другие изменения в клетках НЭИКС, в частности, наряду с уменьшением адренергической иннервации отмечается возрастание иммунореактивности для субстанции P, ВИП в нервных окончаниях и КГПП и исчезновение соматостатина. Концентрация субстанции P в дерме снижена, а уровень ВИП увеличен [9]. В период обострения АтД у больных отмечено повышение в плазме крови уровня пролактина, субстанции P, NGF и ВИП. Среди нейропептидов способствующих увеличению секреции, отеку, сосудистому спазму основным считают субстанцию P, которая также участвует в механизме высвобождения

гистамина из тучных клеток кожи и способствует продукции лейкотриенов. Кроме того, субстанция P вызывает увеличение проницаемости сосудов, которое не ингибируется антигистаминными препаратами, что возможно, объясняет недостаточную эффективность антигистаминных средств у некоторых больных АтД. Субстанция P вызывает также повышение высвобождения моноцитами крови у больных АтД ИЛ-4, интерферона- γ , TNF- α и ИЛ-10 [29]. ИЛ-4 подавляет иммунный ответ по Th1-типу, способствует синтезу Ig E, стимулирует экспрессию сосудистых молекул адгезии-1, которые обеспечивают миграцию эозинофилов, моноцитов в очаг воспаления, т.е. клеточную инфильтрацию, характерную для развития поздней фазы атопической реакции. Кроме того, при АтД в коже значительно увеличен уровень ацетилхолина [50].

Представляют интерес данные об изменении уровня некоторых гормонов в плазме крови у больных АтД. Нами выявлено у больных АтД повышение в крови уровня тиреотропного гормона (в 1,4 раза), а также снижение уровня трийодтиронина и тетрайодтиронина – соответственно в 1,9 и 1,3 раза и увеличение содержания дегидроэпандростендиона – в 1,4 раза. Этим изменениям гормонального статуса сопутствовали нарушения иммунного статуса – отмечалось возрастание числа лимфоцитов в 1,6 раза по сравнению со здоровыми людьми, снижение числа CD³⁺, CD⁸⁺, лимфоцитов, а также увеличение количества CD²²⁺ лимфоцитов на фоне повышения содержания Ig E в 2,1 раза [6]. Кроме того, у детей отмечено снижение уровня мелатонина в плазме крови. В этой связи привлекают внимание данные экспериментальных исследований, показавших, что мелатонин задерживает развитие аллергического дерматита у мышей линии NC/Nga [33].

В проведенных нами экспериментальных исследованиях на модели хронизированного дерматита у крыс линии Вистар показано, что мелатонин дозозависимо редуцировал выраженность клинических

проявлений дерматита, что сопровождалось коррекцией нарушений гуморального и клеточного звеньев иммунитета [7]. Представляет интерес тот факт, что изменением иммунной системы предшествовали поведенческие и электроэнцефалографические изменения, включая нарушения цикла сон-бодрствование, свидетельствующие о существенных нарушениях при экспериментальном дерматите функций ЦНС [7]. Эти изменения ЦНС корректировались с помощью пептида дельта-сна и его комбинаций с мелатонином [4]. Известны факты высокой частоты коморбидности психических расстройств и АтД, что по мнению некоторых авторов, свидетельствует об определенной общности их патогенетических механизмов [5].

В регуляции кожного гомеостаза участвуют и опиоидные пептиды, однако имеющиеся факты о роли эндорфинов в патогенезе АтД довольно противоречивы. В эпидермисе пациентов с АтД с помощью иммуногистохимических исследований выявлены изменения по типу down regulation каппа-опиоидной системы в отличие от мю-опиоидной системы рецепторов [49], значение этих изменений предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Особенно отчетливо проявляется роль дизрегуляторных нарушений НЭИКС в развитии атопических заболеваний под влиянием разных видов стресса, включая психоэмоциональный. Влиянию стресса на иммунную систему посвящено весьма значительное число публикаций, в том числе обзоров [2]. Столь необычный интерес к проблеме можно считать неоправданным, поскольку, на первый взгляд, результат кажется весьма очевидным. Действительно, эмоционально-негативный (дистресс по Селье) и гормональный (преимущественно симпато-адреналовый) компонент стрессорной реакции в конечном итоге должны вызывать снижение сопротивляемости организма, создавая предпосылки для формирования самых различных нарушений соматического и психического характера. Таким образом,

можно заранее было бы ожидать наличие при стрессе различных нарушений со стороны иммунного статуса, нервной системы и кожи как звеньев НЭИКС. Однако более внимательный анализ имеющихся фактов заставляет воздержаться от каких-либо однозначных оценок. Если игнорировать обычную разноречивость данных, то в целом можно отметить, что установленным фактом является то, что стресс чаще индуцирует сходные феномены со стороны крови, нервной системы и кожи [45, 18]. Действительно, стресс вызывает нарушения и изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и НЭИКС путем изменения уровня нейромедиаторов и гормонов в крови и коже. Вместе с тем, стресс не вызывает АтД или другие дерматозы у каждого индивидуума. Можно предположить несколько объяснений этому факту. Во-первых, развитие заболеваний кожи под влиянием стресса может быть обусловлено личностными особенностями гормонального статуса и нейромедиаторных изменений у данного индивидуума в ответ на стресс. Во-вторых, возможность развития АтД может в большей степени зависеть от генетических, фенотипических особенностей и различий исходного иммунного статуса. К числу других переменных факторов можно отнести также характер самого стрессора (эустресс или дистресс) и частоту его предъявлений. Весьма существенно, что на характере вызванной стрессом реакции заметно сказываются психологические особенности личности как в положительном, так и отрицательном направлении [1]. Например, психологически уравновешенные, сильные испытуемые реагировали на тревожную ситуацию повышением иммунной активности, а лица со слабым типом, наоборот, показывали ее ослабление в виде снижения числа Т-лимфоцитов, фагоцитоза и уровня ИЛ-2 [31]. Изложенные данные о взаимосвязи психоэмоционального состояния, иммунной системы и особенной реакции на стресс подтверждают результаты обширного метаанализа, установившего зависимость между психологическими факторами

и вероятностью развития атопических заболеваний (бронхиальная астма, ринит и АтД), так же как между атопическими заболеваниями и психическими нарушениями. В качестве доказательства сошлемся лишь на несколько клинических иллюстраций. Как свидетельствуют многочисленные исследования у людей, живущих или оказавшихся в негативной стрессорной ситуации, отмечалось ухудшение течения бронхиальной астмы [47]. При этом отмечалось снижение лимфоцитов и их субпопуляций, депрессия митогенной активности лимфоидных клеток, функции естественных киллеров, продукции интерферонов и интерлейкинов. После землетрясения в Ханшин (Япония) у пациентов отмечалось более тяжелое клиническое течение АтД, при этом тяжесть проявлений зависела от степени разрушений (т.е. от характера самого стресса) [20]. Показано, что у детей с диффузным АтД снижается порог чувствительности к различным стрессорным влияниям, т.е. «восприимчивость» к стрессу и выраженность стрессор-вызванных изменений была более интенсивной в целом у больных с воспалительными дерматозами по сравнению со здоровыми людьми [34]. У больных АтД, в отличие от здоровых людей, острый стресс провоцировал рост числа эозинофилов и повышал уровень IgE [14]. Ведущим аппаратом, реализующим влияние стресса на «переключение» дифференцировки лимфоцитов по пути хелперных Т-лимфоцитов второго типа (Th2) и чрезмерной продукции соответствующих цитокинов, других изменений иммунной системы является изменение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Показано, что стресс усиливает проявления контактной гиперчувствительности путем активации клеток кожи, опосредованной высвобождением норадреналина периферическими нервными волокнами [42]. Кроме того, стресс оказывает провоспалительные эффекты с помощью механизмов нейрогенного воспаления и дегрануляции тучных клеток, ведущих к дальнейшему нарушению барьерной функции кожи [10].

В этой связи представляют особый интерес данные Pavlovic S. et al. [24], показавших, что стресс вызывает повышение уровня субстанции Р в кожи, которое усиливало клинические проявления АтД.

Заключение

Приведенные данные не только обосновывают положение о тесном структурно-функциональном специфическом взаимодействии нейроэндокринной, иммунной систем и кожи, как в физиологических условиях, так и в условиях развития некоторых заболеваний, но и позволяет по-новому взглянуть

на особенность их патогенеза, в частности АтД. На современном этапе АтД в значительной степени может рассматриваться не только как генетически детерминированное иммуно-аллергическое заболевание, но и как проявление дисрегуляции нейроэндокринно-иммунного взаимодействия, например, нейрогенного воспаления. Из изложенного понятно также, что терапия системных расстройств при АтД должна включать средства комплексно корректирующие нейроэндокринно-иммунную систему и кожу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В. Взаимозависимость параметров иммунитета и высшей нервной деятельности у человека / В. Абрамов, Т. Абрамова, В. Кожевников // Докл. РАН. – 2000. – Т. 371, № 3. – С. 410–412.
2. Арушанян Э. Б. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Успехи физиологических наук. – 2004. – № 4. – С. 49–64.
3. Зверькова Ф. А. Болезни кожи у детей / Зверькова Ф. А. – С.-Петербург, 1994. – 235 с.
4. Лебедюк М. Н. Особенности цикла бодрствование – сон у крыс с моделируемым дерматитом / М. Н. Лебедюк, А. А. Шандра // Интегративна антропология. – 2010. – № 2 (16). – С. 58–62.
5. Павлова О. В. Новые аспекты патогенеза атопического дерматита : психо-нейро-иммунные взаимодействия / О. В. Павлова, Ю. К. Скрипкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 1. – С. 38–41.
6. Шандра О. О. Роль порушень імунної та нервової систем в патогенезі алергійного дерматиту та їх фармакологічна корекція : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. О. Шандра. – Одеса, 2014. – 20 с.
7. Шандра О. О. Вплив дельтарану та мелатоніну на стан імунної системи щурів за умов експериментального контактного дерматиту / О. О. Шандра // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 78–83.

REFERENCES

1. Abramov V., Abramova T., Kojevnikov V. Vzaimizavisimost immuniteta i visshey nervnoy deyatel'nosti u cheloveka // Dokl. RAN. – 2000. – Т. 371, № 3. – С. 410–412.
2. Arushanyan E. B., Beyer E. V. Vzaimosvyaz psihoemotsional'nogo sostoyaniya i immunnoy sistemi // Uspehi fiziologicheskikh nauk. – 2004. – № 4. – С. 49–64.
3. Zverkova Ph. A. Bolezni koji u detey – S.-Peterburg, 1994. – 235s.
4. Lebediuk M. N., Shandra A. A. Osobennosti cikla boдрstvovanie – сон u kris s modeliruемim dermatitom // Integrativna antropologiya. – 2010. – № 2 (16). – P. 58–62.
5. Pavlova O. V., Skripkin Yu. K. Novie aspekti patogeneza atopicheskogo dermatita : psicho-neiro-immunnie vzaimodeystviya // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2009. – № 1. – С. 38–41.
6. Shandra O. O. Rol porushen imunnoi ta nervvoi sistem v patogenezi alergiy'nogo dermatitu ta ih farmakologichna korekciya : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / O. O. Shandra – Odesa, 2014. – 20 s.
7. Shandra O. O. Vpliv del'taranu ta melatoninu na stan imunnoi sistemi schuriv za umov eksperimental'nogo kontaktnogo dermatitu // Fiziologichnyi jurnal. – 2014. – Т. 60, № 1. – P. 78–83.
8. Hosoi J., Torii H., Fox F. [et al.] Alteration of cytokine expression by calcitonin gene-

8. Alteration of cytokine expression by calcitonin gene-related peptide (CGRP) / J. Hosoi, H. Torii, F. Fox [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – № 105. – P. 859.

9. An immunohistochemical study of neuroactive substances in the skin of atopic dermatitis / O. Johansson, P. Liu, S. Han [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 1995. – № 5. – P. 516–523.

10. Arndt J. Stress and atopic dermatitis / J. Arndt, N. Smith, F. Tausk // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2008. – № 8. – P. 312–317.

11. Bhardwaj R. Proopiomelanocortin production by epidermal cells: evidence for an immune neuroendocrine network in the epidermis / R. Bhardwaj, T. Luger // *Arch. Dermatol. Res.* – 1994. – № 287. – P. 85–90.

12. Binding and in vitro modulation of human epidermal Langerhans cell functions by substance P / V. Staniek, L. Misery, J. Peguet-Navarro [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 1997. – № 289. – P.285–291.

13. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and serum levels in Chinese atopic dermatitis patients / L. Ma, X. Gao, L. Zhao [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2009. – № 23. – P.1277–1281.

14. Buske-Kirschbaum A. Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis / A. Buske-Kirschbaum, A. Gierens, H. Hollig // *J. Neuroimmunol.* – 2002. – № 129. – P.161–167.

15. Chateau Y. Connections between nerve endings and epidermal cells: are they synapses? / Y. Chateau, L. Misery // *Exp. Dermatol.* – 2004. – № 13. – P. 2–4.

16. Cooper K. D. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and treatment / K. D. Cooper // *J. Invest. Dermatol.* – 1994. – № 102. – P. 128–137.

17. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis / H. Sugiura, M. Omoto, Y. Hirota [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 1997. – 289. – P.125–131.

18. Dhabhar F. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function / F. Dhabhar, B. Mac Ewen // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 96. – 1999. – P. 1059–1064.

related peptide (CGRP) // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – № 105. – P. 859.

9. Johansson O., Liu P., Han S. [et al.] An immunohistochemical study of neuroactive substances in the skin of atopic dermatitis // *Eur. J. Dermatol.* – 1995. – № 5. – P. 516–523.

10. Arndt J., Smith N., Tausk F. Stress and atopic dermatitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2008. – № 8. – P. 312–317.

11. Bhardwaj R., Luger T. Proopiomelanocortin production by epidermal cells: evidence for an immune neuroendocrine network in the epidermis // *Arch. Dermatol. Res.* – 1994. – № 287. – P. 85–90.

12. Staniek V., Misery L., Peguet-Navarro J., et al. Binding and in vitro modulation of human epidermal Langerhans cell functions by substance P // *Arch. Dermatol. Res.* – 1997. – № 289. – P.285–291.

13. Ma L., Gao X., Zhao L., et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and serum levels in Chinese atopic dermatitis patients // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2009. – № 23. – P.1277–1281.

14. Buske-Kirschbaum A., Gierens A., Hollig H. Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis // *J. Neuroimmunol.* – 2002. – № 129. – P.161–167.

15. Chateau Y., Misery L. Connections between nerve endings and epidermal cells: are they synapses? // *Exp. Dermatol.* – 2004. – № 13. – P. 2–4.

16. Cooper K. D. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and treatment // *J. Invest. Dermatol.* – 1994. – № 102. – P. 128–137.

17. Sugiura H., Omoto M., Hirota Y., et al. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis // *Arch. Dermatol. Res.* – 1997. – 289. – P.125–131.

18. Dhabhar F., Mac Ewen B. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 96. – 1999. – P. 1059–1064.

19. Cicek D., Kandi B., Berilgen M. [et al.] Does autonomic dysfunction play a role in atopic dermatitis? // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – № 159. – P. 834–838.

19. Does autonomic dysfunction play a role in atopic dermatitis? / D. Cicek, B. Kandi, M. Berilgen [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – № 159. – P. 834–838.
20. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great Hanshin earthquake / A. Kodama, T. Horikawa, T. Suzuki [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – № 104. – P. 173–176.
21. Effects of high-affinity nerve growth factor receptor inhibitors on symptoms in the NC/Nga mouse atopic dermatitis model / N. Takano, T. Sakurai, Y. Ohashi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – № 156. – P.241–246.
22. Electron microscopical evidence for a direct contact between nerve fibres and mast cells / L. Wiesner-Menzel, B. Schulz, F. Vaklizadeh [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 1981. – № 61. – P. 465–469.
23. Expression and function of neurotrophins and their receptors in cultured human keratinocytes / A. Marconi, M. Terracina, C. Fila [et al.] // (2003) *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – № 121. – P. 1515–1521.
24. Further exploring the brain–skin connection : stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice / S. Pavlovic, M. Daniltchenko, D. Tobin [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – № 128. – P. 434–446.
25. Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study / Y. Dou, L. Hagstromer, L. Emtestam [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2006. – № 298. – P.31–37.
26. Increased vagal modulation in atopic dermatitis / M. Boettger, K. Bär, A. Dohrmann [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – № 53. – P. 55–59.
27. Heyer G. Recent studies of cutaneous nociception in atopic and non-atopic subjects / G. Heyer, O. Hortsein // *J. Dermatol.* – 1999. – № 26. – P. 77–86.
28. Hilliges M. Ultrastructural evidence for nerve fibers within all vital layers of the human epidermis / M. Hilliges, L. Wang, O. Johansson // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – № 104. – P.134–137.
20. Kodama A., Horikawa T., Suzuki T. [et al.] Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great Hanshin earthquake // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – № 104. – P. 173–176.
21. Takano N., Sakurai T., Ohashi Y. [et al.] Effects of high-affinity nerve growth factor receptor inhibitors on symptoms in the NC/Nga mouse atopic dermatitis model // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – № 156. – P.241–246.
22. Wiesner-Menzel L., Schulz B., Vaklizadeh F. [et al.] Electron microscopical evidence for a direct contact between nerve fibres and mast cells // *Acta Derm. Venereol.* – 1981. – № 61. – P. 465–469.
23. Marconi A., Terracina M., Fila C. [et al.] Expression and function of neurotrophins and their receptors in cultured human keratinocytes // (2003) *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – № 121. – P. 1515–1521.
24. Pavlovic S., Daniltchenko M., Tobin D. [et al.] Further exploring the brain–skin connection : stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – № 128. – P. 434–446.
25. Dou Y., Hagstromer L., Emtestam L. [et al.] Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study // *Arch. Dermatol. Res.* – 2006. – № 298. – P.31–37.
26. Boettger M., Bär K., Dohrmann A. [et al.] Increased vagal modulation in atopic dermatitis // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – № 53. – P. 55–59.
27. Heyer G., Hortsein O. Recent studies of cutaneous nociception in atopic and non-atopic subjects // *J. Dermatol.* – 1999. – № 26. – P. 77–86.
28. Hilliges M., Wang L., Johansson O. Ultrastructural evidence for nerve fibers within all vital layers of the human epidermis // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – № 104. – P.134–137.
29. Kim K., Park K., Chung J. The effect of substance P on peripheral blood mononuclear cells in patients with atopic dermatitis // *J. Dermatol. Sci.* – 2003. – № 32. – P.115–124.

29. Kim K. The effect of substance P on peripheral blood mononuclear cells in patients with atopic dermatitis / K. Kim, K. Park, J. Chung // *J. Dermatol. Sci.* – 2003. – № 32. – P.115–124.
30. Koppert W. Atopic eczema and histamine-induced sensations / W. Koppert, G. Heyer, H. Handwerker. – 1996. – *Dermatology.* – № 192. – P. 227–232.
31. Kropiunigg U. Selective effect of personality markers and psychological stress on T-lymphocyte subpopulation / U. Kropiunigg, G. Hamilton, E. Roth // *Psychosom. Med. Physiol.* – 1989. – V. 39, № 1. – P. 18–22.
32. Lotti T. Neuropeptides in skin / T. Lotti, G. Hautmann, E. Panconesi // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – № 33. – P. 482–496.
33. Melatonin inhibits the development of 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice / T. Kim, J. Jung, G. Kim [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2009. – № 47. – P. 324–329.
34. Misery L. Atopic dermatitis and the nervous system / L. Misery // *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* – 2011. – № 41. – P. 259–266.
35. Misery L. Langerhans cells in the neuro-immuno-cutaneous system / L. Misery // *J. Neuroimmunol.* – 1998. – № 89. – P. 83–87.
36. Mori T. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis / T. Mori, K. Ishida, S. Mukumoto // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – № 162 (1). – P. 83–90.
37. Morphological evidence for the role of suprabasal keratinocytes in wound reepithelialization / M. Usui, R. Underwood, J. Mansbridge [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2009. – № 13. – P. 468–479.
38. Neuroselective transcutaneous electrical stimulation reveals neuronal sensitization in atopic dermatitis / M. Ozawa, K. Tsuchiyama, R. Gomi [et al.] – *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – № 60. – P. 609–614.
39. Neurotrophin-4 production by human epidermal keratinocytes: increased expression in atopic dermatitis / M. Grewe, K. Vogelsang, 30. Koppert W., Heyer G., Handwerker H.. Atopic eczema and histamine-induced sensations – 1996. – *Dermatology.* – № 192. – P. 227–232.
31. Kropiunigg U., Hamilton G., Roth E. Selective effect of personality markers and psychological stress on T-lymphocyte subpopulation // *Psychosom. Med. Physiol.* – 1989. – V. 39, № 1. – P. 18–22.
32. Lotti T., Hautmann G., Panconesi E. Neuropeptides in skin // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – № 33. – P. 482–496.
33. Kim T., Jung J., Kim G. [et al.] Melatonin inhibits the development of 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice // *J. Pineal. Res.* – 2009. – № 47. – P. 324–329.
34. Misery L. Atopic dermatitis and the nervous system // *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* – 2011. – № 41. – P. 259–266.
35. Misery L. Langerhans cells in the neuro-immuno-cutaneous system // *J. Neuroimmunol.* – 1998. – № 89. – P. 83–87.
36. Mori T., Ishida K., Mukumoto S. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – № 162 (1). – P. 83–90.
37. Usui M., Underwood R., Mansbridge J. [et al.]. Morphological evidence for the role of suprabasal keratinocytes in wound reepithelialization // *Wound Repair Regen.* – 2009. – № 13. – P. 468–479.
38. Ozawa M., Tsuchiyama K., Gomi R. [et al.]. Neuroselective transcutaneous electrical stimulation reveals neuronal sensitization in atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – № 60. – P. 609–614.
39. Grewe M., Vogelsang K., Ruzicka T. [et al.]. Neurotrophin-4 production by human epidermal keratinocytes: increased expression in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – № 114. – P.1108–1112.
40. Paus R., Theoharides T. C., Arck P. C. Neuroimmunoendocrine circuitry of the «brain-skin connection» // *Trends Immunol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 32–39.

- T. Ruzicka [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – № 114. – P.1108–1112.
40. Paus R. Neuroimmunoendocrine circuitry of the «brain-skin connection» / R. Paus, T. C. Theoharides, P. C. Arck // *Trends Immunol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 32–39.
41. Pincelli C. Nerve growth factor and the skin / C. Pincelli, F. Fantini, A. Giannetti // *Int. J. Dermatol.* – 1994. – № 33. – P. 308–312.
42. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo / P. Saint-Mézard, C. Chavagnac, S. Bosset [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – № 171. – P. 4073–4080.
43. 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. Yamaguchi, M. Aihara, Y. Kobayashi [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – № 53. – P. 48–54.
44. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide / J. Hosoi, G. Murphy, C. Egan [et al.] // *Nature.* – 1993. – № 363. – P. 159–163.
45. Slominski A. Potential mechanism of skin response to stress / A. Slominski, M. Mihm // *Int. J. Dermatol.* – 1996. – № 35. – P. 849–851.
46. Stokes J. H. The personality factor in psychoneurogenous reaction of the skin / J. H. Stokes // *Arch. Dermatol. Syphilidol.* – 1930. – № 42. – P. 780–801.
47. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children / S. Sandberg, J. Paton, S. Ahola [et al.] // *Lancet.* – 2000. – № 356. – P. 982–987.
48. The relationship between sensory hypersensitivity and sleep quality of children with atopic dermatitis / A. Shani-Adir, D. Rozenman, A. Kessel [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2009. – № 26. – P. 143–149.
49. Tominaga M. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis / M. Tominaga, H. Ogawa, K. Takamori // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – № 127. – P. 2228–2235.
50. Wessler I. Increased acetylcholine levels in skin biopsies of patients with atopic dermatitis / I. Wessler, T. Reinheimer, H. Kilbinger // *Life Sci.* – 2003. – № 72. – P. 2169–2172.
41. Pincelli C., Fantini F., Giannetti A. Nerve growth factor and the skin // *Int. J. Dermatol.* – 1994. – № 33. – P. 308–312.
42. Saint-Mézard P., Chavagnac C., Bosset S. [et al.] Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo // *J. Immunol.* – 2003. – № 171. – P. 4073–4080.
43. 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. – P. 48–54.
44. Hosoi J., Murphy G., Egan C. [et al.] Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide // *Nature.* – 1993. – № 363. – P. 159–163.
45. Slominski A., Mihm M. Potential mechanism of skin response to stress // *Int. J. Dermatol.* – 1996. – № 35. – P. 849–851.
46. Stokes J. H. The personality factor in psychoneurogenous reaction of the skin // *Arch. Dermatol. Syphilidol.* – 1930. – № 42. – P. 780–801.
47. Sandberg S., Paton J., Ahola S. [et al.] The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children // *Lancet.* – 2000. – № 356. – P. 982–987.
48. Shani-Adir A., Rozenman D., Kessel A. [et al.] The relationship between sensory hypersensitivity and sleep quality of children with atopic dermatitis // *Pediatr. Dermatol.* – 2009. – № 26. – P. 143–149.
49. Tominaga M., Ogawa H., Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – № 127. – P. 2228–2235.
50. Wessler I., Reinheimer T., Kilbinger H. Increased acetylcholine levels in skin biopsies of patients with atopic dermatitis // *Life Sci.* – 2003. – № 72. – P. 2169–2172.

**АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ
І ВЗАЄМОДІЯ НЕРВОВОЇ,
ЕНДОКРИННОЇ ТА
ІМУННОЇ СИСТЕМ**

**Шандра О.А.,
Шухтін В.В.**

*Одеський національний
медичний університет*

Резюме. З урахуванням сучасних даних літератури, що свідчать про тісний двосторонній зв'язок між шкірою, імунною і нейроендокринною системами, роль порушень функцій нервової системи в патогенезі алергічного запалення шкіри, особливо, atopічного дерматиту, вельми значна. Імунокомпетентні клітини та нейрони секретують нейромедіатори і фактори росту, які звільняються в кров або шкіру, приймають участь в механізмах нейрогенного запалення, що спричиняє істотний вплив на імунологічно-індуковане запалення шкіри. В умовах atopічного дерматиту відмічаються специфічні морфологічні, нейрофізіологічні й нейробіологічні змінення шкіри, котрі відображують дизрегуляційні порушення функцій імунної, нейроендокринної систем. Викладені в огляді літератури дані свідчать про необхідність розробки нових терапевтичних підходів у лікуванні atopічного дерматиту.

Ключові слова: atopічний дерматит, шкіра, нейромедіатори, цитокіни, фактори росту, запалення.

Об авторах:

Шандра Алексей Антонович – доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой нормальной физиологии Одесского национального медицинского университета

Шухтин Вадим Викторович – доктор мед. наук, ст. н. с., заслуженный врач Украины, профессор кафедры дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета, главный врач КУ «Одесский областной клинический медицинский центр», shuhtin@mail.ru

**ATOPIC DERMATITIS AND
INTERACTION OF THE
NERVOUS, ENDOCRINE
AND IMMUNE SYSTEMS**

**Shandra A.A.,
Shuhtin V.V.**

*Odessa National
Medical University*

Abstract. Based on the current data of the literature, showing a close two-sided relationship between the skin, immune and neuroendocrine systems, the role of disorders of the nervous system is significant in the allergic skin inflammation pathogenesis, especially atopic dermatitis. Immunocompetent cells and neurons secrete neurotransmitters and growth factors that are released into the blood or skin, involved in the mechanisms of neurogenic inflammation has a significant influence on the immunologically-induced skin inflammation. Under the condition of atopic dermatitis observed specific morphological, neurophysiological and neurobiological changes in the skin, reflecting dysfunction of the immune, neuroendocrine system and skin. Presented in the review date suggest the necessity to develop new therapeutic approaches in the treatment of atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, skin, neurotransmitters, cytokines, growth factors, inflammation.