

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КОЖЕ

Башкина О.А., Самотруева М.А., Ажикова А.К., Пахнова Л.Р.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Астрахань, Россия

Резюме. В работе рассматриваются современные представления о нейроиммуноэндокринной регуляции физиологических и патофизиологических процессов в коже. Приводятся сведения, указывающие на сложные механизмы межклеточных взаимодействий комплексных регулирующих систем (нервной, иммунной, эндокринной) на уровне кожи в норме и в посттравматический период. Описываются механизмы участия эндокринной и нервной систем в иммуноиндуцированном воспалении кожи. В подтверждение излагается информация о локализации на клеточных мембранах иммунокомпетентных клеток и лейкоцитов адренергических рецепторов, о регулирующем влиянии гипоталамуса на иммунитет, о разнонаправленном действии на воспаление симпатической и парасимпатической нервной системы и т.д.

Приводится достаточно доказательств того, что клетки иммунной системы и физиологически активные вещества, экспрессируемые ими, способствуют активации процессов восстановления при многих патофизиологических изменениях в коже. Характер течения и восстановление ран кожи зависят от типа повреждения, степени и фазы раневого процесса. Зачастую посттравматический репаративный потенциал кожи ограничивается инфекционным процессом, инициированным микрофлорой раны, продуктами распада клеток и некротическими тканями. Причинно-следственную связь доказывает развитие воспаления, реализующегося посредством включения реакций иммунной защиты. Увеличенная зона некроза и нагноения в ране свидетельствует об ингибировании системы фагоцитирующих макрофагов. Однако при активации системы фагоцитирующих макрофагов происходит формирование в ранние сроки соединительнотканной капсулы вокруг очага воспаления.

Затрагивается проблема репаративной регенерации кожи, которая имеет большое медико-социальное значение в связи со значительной распространенностью травматизма и его тяжелых последствий, сопровождающихся выраженными косметическими дефектами. Формирование на их фоне нейрокогнитивных нарушений приводит к снижению качества жизни больного, к развитию социальной дезадаптации и дальнейшей изоляции. Раскрывается роль нервной системы и психоэмоциональных расстройств в генезе кожных проявлений, что обосновывает необходимость дальнейшего развития современного научного направления — психодерматологии.

Понимание молекулярных механизмов нейроиммунокутаных взаимодействий открывает новые перспективы в лечении ряда кожных заболеваний и управляемой активации восстановительных процессов поврежденной кожи. Опираясь на представленный научный обзор, можно сделать вывод об

Адрес для переписки:

Ажикова Альфия Кадыровна
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
Тел.: 8 (909) 372-17-66.
E-mail: alfia-imacheva@mail.ru

Address for correspondence:

Azhikova Alfiya K.
Astrakhan State Medical University
414000, Russian Federation, Astrakhan, Bakinskaya str., 121.
Phone: 7 (909) 372-17-66.
E-mail: alfia-imacheva@mail.ru

Образец цитирования:

О.А. Башкина, М.А. Самотруева, А.К. Ажикова, Л.Р. Пахнова «Нейроиммуноэндокринная регуляция физиологических и патофизиологических процессов в коже» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 5. С. 807-820. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-807-820
© Башкина О.А. и соавт., 2019

For citation:

O.A. Bashkina, M.A. Samotruueva, A.K. Azhikova, L.R. Paknnova "Neuroimmunoendocrine regulation of the skin functioning", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 5, pp. 807-820. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-807-820
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-807-820

актуальности дальнейшего исследования репаративных возможностей кожи в условиях взаимодействия регуляторных систем гомеостаза.

Ключевые слова: нейроиммунокутанные взаимодействия, патологический процесс, репаративная регенерация, регуляция регенерации, нейроиммуноэндокринные взаимодействия

NEUROIMMUNOENDOCRINE REGULATION OF THE SKIN FUNCTIONING

Bashkina O.A., Samotrueva M.A., Azhikova A.K., Paknnova L.R.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Abstract. The review deals with modern ideas of neuroimmunoendocrine regulation of physiological and pathophysiological processes in skin. The present data are provided which indicate to composite mechanisms of intercellular interactions in complex regulating systems (nervous, immune, endocrine) acting at the level of skin in normal conditions, as well during the posttraumatic period. We describe different modes for participation of endocrine and nervous systems in immunologically induced skin inflammation. The data are provided confirming localization of adrenergic receptors on membranes of immunocompetent cells and leukocytes, on regulatory effects of hypothalamus upon immune functions, about multidirectional actions upon inflammation of sympathetic and parasympathetic nervous system etc.

There are sufficient data on promotion of pathophysiological changes and reconstitution processes in the skin due to effects of local immune cells and bioactive substances expressed by them. The course of skin wound regeneration depend on the type of damage, degree and a phase of healing process. Posttraumatic reparative potential of skin is often limited by the infectious processes initiated by local microflora, products of cell disintegration and necrotic tissues. The cause-effect relationship is proven by arising inflammation which is implemented by inclusion of immune protection responses. The increased necrotic area and suppuration of the wound occurs due to inhibition of system of the phagocytizing macrophages. However, activation of this system brings about formation of the connective tissue capsule around the inflammation focus within early terms.

We also discuss the issues of reparative skin regeneration which of great medico-social value, in connection with considerable prevalence of traumatic events and their social consequences, followed by expressed cosmetic defects. Evolving neurocognitive problems lead to decreased quality of the patient's life, development of social disadaptation and further deprivation. The role of nervous system and psychological frustration in genesis of skin manifestations requires future development of the modern scientific direction, i.e., psychodermatology.

Understanding of molecular mechanisms regulating the neuroimmunocutaneous interactions offers new prospectives in treatment of some skin diseases, as well as activation of the damaged skin recovery. According to the data presented in the review article, one may conclude on relevance of further studies on reparative potential of skin under interactions of homeostatic regulatory systems.

Keywords: neuroimmunological interactions, skin, pathological process, reparative regeneration

Введение

Нарушение морфофункционального состояния кожи, ее репаративных возможностей лежит в основе развития кожных заболеваний инфекционно-воспалительного, аутоиммунного и аллергического генеза [31]. Определение механизмов воспаления, особенностей регенерации при повреждениях кожи и поиск путей коррекции остаются актуальными задачами медико-биологической науки, дерматологии и косметологии.

Неизбежным следствием любого травматического воздействия на кожу является образование раны, повреждение слоев кожи. В условиях ране-

вого процесса происходит не только разрушение клеток и нарушение морфологической архитектуры слоев кожи, но и дисбаланс регуляторных систем организма [17]. При поражении поверхностных слоев кожи регенерация осуществляется за счет кератиноцитов волосяных фолликулов и потовых желез, расположенных в глубоких слоях дермы. При более глубоких повреждениях кожи восстановление происходит за счет миграции и размножения кератиноцитов соседних участков эпидермиса. Сложность течения травматических ран, структурные преобразования поврежденной кожи, ее функциональный и репаративный по-

тенциал обусловлены изменениями кутанного гомеостаза, характером физиологической регуляции организма.

Механизмы нейроиммуноэндокриннокутанных взаимодействий

В последние годы в исследовании патогенеза заболеваний кожи и ее восстановительного потенциала особое внимание отводится изучению регуляции этих процессов со стороны нейроиммуноэндокринной системы [45, 47]. Функциональная активность данной системы осуществляется только в условиях равновесия всех ее многокомпонентных звеньев [15, 68]. Многочисленные исследования указывают на определенные механизмы, посредством которых реализуются межсистемные связи между иммунной и нейроэндокринной системами при патологических изменениях кожи [71, 74, 78, 94, 97].

Учитывая тесную взаимосвязь между кожей, иммунной, нервной и эндокринной системами, вызывает интерес роль нарушений функций нейроэндокринной и иммунной систем организма в патогенезе воспалительных заболеваний и травматических повреждений кожи. Подтверждением участия этих систем в репаративных процессах кожи служит тот факт, что иммунокомпетентные клетки и нейроны секретируют в кровь или кожу нейромедиаторы и факторы роста, которые участвуют в механизмах нейрогенного и иммунологически индуцированного воспаления кожи [27, 52]. Специфические морфологические, иммунофизиологические и нейроэндокринные изменения на уровне кожи в условиях воспаления указывают на дисрегуляторные нарушения функций нервной, иммунной и эндокринной систем и лежат в основе концепции нейро-эндокринно-иммунно-кожной системы (НЭИКС), предложенной L. Misery [86]. Согласно данной концепции, основными процессами, определяющими сохранение гомеостатических параметров любой ткани, и в частности кожи, являются клеточное обновление, дифференцировка и клеточная гибель. Адекватный физиологическим потребностям организма баланс данных процессов является результатом комплекса стимулирующих и тормозящих сигналов, изменяющих экспрессию генов, инициирующих их реаранжировку и переключение биосинтеза одних сигнальных молекул на другие. Концепция L. Misery также подтверждает важную роль нарушений нейроиммуноэндокринных взаимодействий на уровне кожи в патогенезе кожных заболеваний.

Механизм нейроиммуноэндокринных взаимодействий на уровне кожи можно представить следующим образом: клетками локальной нерв-

ной и эндокринной системы секретируются интерлейкины, интерфероны и другие медиаторы иммуномодуляции, а также гуморальные факторы (норадреналин, ацетилхолин, серотонин, вещество Р, кортикотропин, соматотропин, окситоцин, вазопрессин и др.). Нейроактивные и гуморальные вещества, экспрессируемые в кожу, изменяют химическое окружение иммунокомпетентных дермальных клеток [17, 86]. При этом рецепторы на мембранах лимфоцитов, воспринимающая модификация химического состава нейромедиаторов, нейропептидов и других активных молекул, делают чувствительными сами лимфоциты. Клетки начинают реагировать, приспосабливаясь, синтезируя различные биологически активные факторы. В свою очередь, иммунная система посылает молекулярные сигналы (лейкотриены, простагландины, цитокины), активируя или ингибируя аксональный транспорт, в зависимости от химической природы воздействующего фактора [17].

Активными звеньями нейроиммуноэндокринной системы кожи являются кератиноциты эпидермиса, тучные и эндотелиальные клетки дермы, тогда как секретируемые и экспрессируемые ими вещества (серотонин, мелатонин, хромогранин А, эндотелиальная синтаза оксида азота, антигены клеток Лангерганса CD 1a, антигены главного комплекса гистосовместимости II класса HLA-DR) выступают в качестве сигнальных молекул для координации межклеточных взаимодействий. На этот факт указывают тесные разнонаправленные корреляционные связи между показателями экспрессии нейроэндокринных, иммунных молекул и внутриклеточных молекул, контролирующими процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток кожи.

Нервная регуляция процессов в коже

В регуляции физиологических процессов в коже ведущая роль отводится нервной системе. Наиболее иннервирована подкожная клетчатка, представленная миелиновыми афферентными волокнами, образующими все виды сенсорных рецепторов во всех слоях кожи. В эпидермисе и сосочковом слое дермы присутствуют свободные нервные окончания, ответственные за тактильную, температурную и болевую чувствительность. В нормальной коже дендриты афферентных и эфферентных нервных волокон и специфических нервных образований — инкапсулированных телец — формируют рецепторный внутриэпидермальный аппарат кожи и участвуют в образовании несвободных инкапсулированных и неинкапсулированных нервных окончаний. Кожная иннервация представляет собой важный

модулятор нормального восстановления поврежденной кожи [55].

В условиях повреждения кожного покрова, нарушения барьерной функции кожи ее клетки становятся уязвимыми для действия нейроактивных веществ, которые усугубляют процессы воспаления, тем самым замедляя регенерацию кожного дефекта. Например, у больных atopическим дерматитом иннервация в зоне поражений кожи претерпевает ряд изменений: свободные нервные окончания активизируются, нервные волокна уплотняются и гипертрофируются [7]. После активации периферийные нейроны освобождают нейромедиаторы и нейропептиды, которые непосредственно действуют на клетки иммунной системы. Показано, что они также модулируют функциональную активность сенсорных нейронов периферической нервной системы, обуславливая зуд при аллергическом дерматите [43]. Соматосенсорные и висцеральные афферентные нейроны высвобождают определенные нейропептиды, ответственные за аллергическое воспаление (пептид, связанный с геном кальцитонина, вещество Р и вазоактивный интестинальный пептид) [4]. Кроме того, вегетативные нейроны продуцируют нейротрансмиттеры, например, ацетилхолин и норадреналин, которые сигнализируют иммунным клеткам, ответственным за иммуногенное воспаление в коже [62].

Имеются данные о важной роли нейрорегуляторных медиаторов в процессе заживления раны кожи на разных этапах эмбрионального и постнатального онтогенеза [5, 12, 44, 49]. Установлено, что нейромедиаторы и специфические рецепторы, локализованные между окончаниями сенсорного и вегетативного пучка нервных волокон, непосредственно участвуют в разных фазах репарации поврежденной кожи [18].

Понимание механизмов, с помощью которых кожная иннервация модулирует заживление ран на разных уровнях онтогенеза [25], определяет возможность управления регуляторными процессами и способствует скорейшему заживлению ран.

Важность нервной регуляции при повреждениях кожи обусловлена ее трофической и индуктивной стимуляцией репаративных процессов в коже. Оба вида активируют восстановление кожи благодаря «инерции морфогенеза», даже при прекращении нейротканевых взаимодействий в условиях травмы, в связи со способностью синтезировать функционально активные молекулы. Такие «нейротропные» субстанции ответственны за передачу сигналов от тканей к нервам, идущих

по чувствительным нервным волокнам от проприорецепторов.

Трофическое влияние медиаторов нервной системы особенно необходимо на первых этапах регенеративного процесса в коже. Экспериментально доказана регулирующая роль нервной системы в индуктивной стимуляции регенерации кожи в условиях ожоговой раны [54]. Показано в эксперименте, что после спонтанного термического ожога кожи наблюдается экспрессия вещества Р, нейрокинина А, пептида, связанного с геном кальцитонина, вазоактивного интестинального пептида и нейропептида Y. В зависимости от особенностей трофики к 7 месяцам эксперимента показано разное количество нервных волокон по сравнению с интактной кожей: повышенное — в «нормотрофических» рубцах, пониженное — в гипертрофических рубцах. Наряду с этим, выявлено равное содержание в таких рубцах нервных волокон, экспрессирующих нейропептиды [59].

За регуляцию процессов репарации в поврежденной коже ответственны такие структуры головного мозга, как кора больших полушарий, переднее и заднее гипоталамические поля, гиппокамп, ядра шва, ретикулярная формация, лимбическая система [45]. Выделяют несколько путей трансляции сигналов от мозга к коже: через эффекторные нейроны рефлекторной дуги, нейромедиаторные системы, через вовлечение нейропептидных молекул, корригирующих интенсивность восстановительных процессов и модулирующих иммунный ответ в коже [36, 47]. Доказана роль центральных нейромедиаторных (серотонинергической, ГАМК-ергической, допаминергической) систем в регуляции функционирования иммунного комплекса [37], в том числе и на уровне кожи. Причем это возможно лишь при реализации гипоталамо-гипофизарных взаимодействий. В частности, доказано, что при atopическом дерматите наблюдается «блокада» гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА). По-видимому, это связано с дефектами НРА-оси и неэффективной иммунорегуляцией, ведущими к aberrантным иммунным реакциям и последующему хроническому обострению заболевания [33].

Работами последних лет доказана важная роль периферической нервной системы в развитии воспалительного ответа в тканях, в том числе и в коже, путем регуляции активности локальной иммунной системы [87]. Двухнаправленная связь между нейронными клеточными популяциями и главными эффекторными клетками кожи определяет сложный механизм нейроиммунных взаи-

модействий между эозинофилами и сенсорными нервными волокнами. Так, например, при аллергическом дерматите патологические процессы обусловлены дисфункциями иммунной системы кожи и периферической нервной системы [35]. У больных дерматологическими заболеваниями изменяется уровень нейротрофинов, нейропептидов и нейропептид-положительных нервных волокон, модулирующих функциональную активность сенсорных нейронов и иммунцитов [90]. Подтверждением этому служит тот факт, что нейропептиды, экспрессируемые рецепторами кожи, имеют высокое сродство к эпидермальным клеткам и способны модифицировать функциональную активность кератиноцитов, клеток Лангерганса, тучных клеток, дермальных капиллярных эндотелиальных клеток и иммунцитов кожи [37, 76, 96].

Подтверждением нейрокутанных взаимодействий при различных патологических изменениях кожи является развитие такого направления, как психодерматология [41]. Многочисленные исследования подтверждают негативное влияние стресса и психоневрологических нарушений на развитие кожных высыпаний и появление зуда [30, 33, 35, 41, 43, 45, 46]. Известны факты обострения крапивницы при дисрегуляционной патологии высших отделов нервной системы [30, 75]. Доказано, что стресс является наиболее частым триггерным фактором в развитии и прогрессировании псориаза [33, 40]. Установлен факт исчезновения симптомов псориаза по мере улучшения психического состояния больного, а также в процессе терапии психомодулирующими средствами [40]. В развитии атопического дерматита также ведущую роль играют когнитивные расстройства и психоэмоциональная нагрузка [58, 98].

Учитывая дисрегуляционные особенности течения кожных заболеваний, многие ученые склоняются к нейрогенной теории развития дерматозов, обусловленных нейрогенным воспалением [82]. Следовательно, у больных с психоэмоциональными и поведенческими расстройствами имеет место нейрогенный патогенетический механизм развития кожной патологии. Наряду с этим, установлено, что такие хронически рецидивирующие дерматозы, как атопический дерматит, псориаз, истинная экзема, могут сами по себе провоцировать психические расстройства, что подтверждает концепцию межсистемного взаимодействия при различных повреждениях кожи [65, 66].

На характер воспалительной реакции в коже влияет взаимообусловленность нейрогенных

и иммунных звеньев. Нейропептиды и нейротрансмиттеры, выделяемые иннервирующими кожу нервами, в ответ на активацию симпатической нервной системы, изменяют репаративные возможности клеток Лангерганса, тучных клеток и иммунцитов кожи. К примеру, при атопическом дерматите главная роль в обеспечении внутриклеточных взаимодействий трех регуляторных систем отводится кожным нейропептидам, продуцируемым С-вегетативными нервными волокнами так называемой нехолинергической-неадренергической иннервации [66].

Гуморальная регуляция функций кожи

Исследованиями последних лет показано, что клетки кожи сами способны синтезировать биологически активные вещества в виде гормонов, нейропептидов и нейротрансмиттеров [56, 63, 89]. Они осуществляют регуляцию в течение длительного времени и обеспечивают адаптивную перестройку обменных процессов во многих клетках. Данный факт позволяет рассматривать кожу как единый нейроэндокринный орган.

Нейрогуморальные влияния на кожу осуществляются также опиоидными нейропептидами (α , β -эндорфины, мет-энкефалины), тахикининами (субстанция Р, нейротензин) и иммунопептидами (тетины) [50, 51, 77, 84, 89].

Опиоидные нейропептиды (α , β -эндорфины, мет-энкефалины) обладают широким спектром биологической активности, главная роль связана с нейроопосредованными физиологическими процессами: поведение, модуляция болевой чувствительности, стрессорные адаптивные процессы. Кроме того, доказано их участие в регуляции нейродегенеративных процессов при травматических повреждениях. Экспериментально обоснована роль α , β -эндорфинов в поведенческих и ноцицептивных реакциях при стрессе и в регуляции циркадных ритмов [73]. Метионин-энкефалин обладает эффектами локальной регуляции соматических функций, контроля поведенческих реакций. Доказана его иммуномодулирующая и противоопухолевая активность [83].

Среди неопиоидных нейропептидов большой интерес вызывают тахикинины (субстанция Р, нейротензин), которые характеризуются широким спектром физиологической активности, регулируя артериальное давление, капиллярную проницаемость и сокращение гладкой мускулатуры. Так, вещество Р является базовым иммунореактивным нейротрансмиттером нехолинергических нервных рецепторов, локализованных в эпидермисе вокруг кровеносных сосудов. Главной функцией субстанции Р является передача нервных импульсов между нейронами, иммуно-

цитами, кератиноцитами и клетками Лангерганса. Вещество Р стимулирует тучные клетки, которые в результате могут выделять вазоактивный интестинальный пептид и фактор роста нервов. Экспрессия данного нейропептида из периферических сенсорных нервных окончаний кожи приводит к увеличению секреции, развитию отечности, вазодилатации в коже, к высвобождению гистамина из тучных клеток кожи. Наряду с кининами, простагландинами, серотонином, гистамином, оно определяет миграцию лейкоцитов, изменение тонуса микрососудов, увеличение их проницаемости, развитие болевой реакции и появление зуда [56, 62]. Так, например, у больных атопическим дерматитом наблюдается повышенное содержание вещества Р [64]. Установлено участие субстанции Р в воспалительных процессах при крапивнице, что обосновывается анатомической связью между клетками Лангерганса, кровеносными сосудами и окончаниями нервных волокон [63]. Данный факт позволяет считать субстанцию Р первичным медиатором боли и нейрогенного воспаления кожи.

В последние годы в понимании регуляторных механизмов регенерации все чаще встает вопрос о локальных нейроиммуокутанных взаимодействиях, где важную роль играют тетины — особые иммунные биорегуляторы, синтезируемые непосредственно в очаге воспаления. Благодаря данным пептидам клетки иммунной системы в процессах кооперации передают сигналы непосредственно друг другу. Образуются тетины в результате ферментативного протеолиза пептидно-белковых предшественников иммуноглобулинов и других белков плазмы, а также гормонов. Селективность действия тетинов обеспечивается строгой локализацией их образования. На уровне кожи свое действие проявляют тетины — тафтсин и ригин. Так, тафтсин проявляет иммуномодулирующую активность, стимулируя фагоцитарную активность гранулоцитов и моноцитов/макрофагов. Биологическое действие тафтсина обусловлено активацией образования макрофагами супероксидных и нитроксидных радикалов, что сопровождается усилением их переваривающей способности [64]. Кроме того, доказано, что данный агент не только стимулирует фагоцитоз, но способен оказывать эффект и на другие стадии иммунного ответа, продлевая жизнь экспериментальным животным со злокачественными новообразованиями. Имеются работы, доказывающие, что тафтсин способен при некоторых условиях подавлять иммунологические реакции; при этом иммуносупрессивные эффекты тафтсина

реализуются через потенцирование процесса образования макрофагов-супрессоров [64, 69]. Биологический эффект ригина заключается в стимуляции фагоцитоза и антителообразования за счет стимуляции синтеза антител и неспецифических факторов иммунитета (лизоцима и т. д.) [80].

Иммунологическая регуляция функций кожи

Наряду с нейрогуморальной регуляцией, физиологические и патофизиологические процессы в коже управляются и сложным комплексом иммунных реакций. В коже наблюдаются все типы иммунопатологических процессов, что находит проявление при фотодерматозах, контактной гиперчувствительности, лимфопролиферации [88]. Иммунологическая регуляция процессов повреждения кожи заключается в ингибировании патологических процессов за счет иммунного «воспаления», в способности к изоляции, пресингу, презентации антигенов и развитию локального иммунного ответа [20].

Впервые о коже как генераторе локальных иммунных реакций и месте развития гиперчувствительности замедленного типа упоминается в трудах М.В. Sulzbergera еще в 1942 году [23]. Позднее, в 80-х годах 20 века, исследователем J.W. Streinlein впервые была сформулирована концепция о лимфоидной ткани кожи SALT — skin-associated lymphoid tissue — ткани, ассоциированной с кожей, но тесно связанной с другими звеньями иммунитета [69]. С позиций данной концепции, кожу рассматривают как лимфоэпителиальный орган, обеспечивающий лимфоцитам микроокружение и условия для реализации иммунного ответа. По убеждению J.W. Streinlein, к этой ткани относятся антигенпрезентирующие клетки, кератиноциты, Т-лимфоциты, лимфатические узлы, а также тучные клетки, макрофаги, гранулоциты, эндотелий лимфатических и кровеносных сосудов. Нарушения функциональной активности таких клеток лежат в основе патогенеза ряда заболеваний: псориаза, Т-клеточной лимфомы, атопического дерматита и др. [38, 67, 72].

Клетки кожи обладают способностью инициировать как локальный, так и системный ответ на антигены [61]. Первыми в ответ на эти воздействия выступают эпидермальные клетки, элиминируя путем частичного отшелушивания поверхностного рогового слоя либо путем фагоцитоза [75]. К основным участникам иммунных реакций в коже относятся макрофаги, клетки Лангерганса, тканевые базофилы, гистиоциты, тучные клетки, кератиноциты, лимфоциты и гранулоциты крови, модулирующие иммунный от-

вет [69]. Регенерация кожи при ее повреждениях характеризуется активацией кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, макрофагов и тромбоцитов [56, 60, 99]. Механизм участия этих клеток в репарации кожной раны можно представить следующим образом (рис. 1 [39]).

Травматическое повреждение кожи, сопровождающееся проникновением внутрь чужеродного материала, индуцирует продукцию цитокинов кератиноцитами и клетками Лангерганса, а вслед за этим — макрофагов и эндотелиальных клеток [80]. Привлеченные макрофаги регулируют процессы экстрацеллюлярного матрикса и фагоцитируют остатки кератиноцитов после травмы [22, 100]. В условиях микробной контаминации антигенпрезентирующие клетки представляют антиген, трансформируются в дендритные клетки и перемещаются по дерме в лимфатические узлы [24, 70]. При этом клетки Лангерганса приобретают способность взаимодействовать с Т-хелперами, которые затем активируют В-клетки и частично дифференцируются в эффекторные лимфоциты и клетки памяти. Указанная последовательность событий зависит от количественного баланса клеток на различных этапах регенерации, так как его изменение сопровождается нарушением восстановительных процессов [85]. Эффективный исход репарации раневого дефекта возможен лишь при нормальном течении процессов миграции, пролиферации клеток, структурных преобразований экстрацеллюлярного матрикса, ремоделирования новообразованных тканей.

Поскольку иммунокомпетентные клетки играют важную роль в воспалительном процессе, репаративная регенерация кожи напрямую зависит от морфофункционального состояния иммунной системы [86]. Имеется достаточно доказательств того, что утрата восстановительного потенциала ткани (органа) напрямую связана с иммунокомпетентностью данной ткани или целого организма [31, 86]. К примеру, у больных с тяжелой ожоговой травмой наблюдаются «истощение» адаптивных способностей иммунной системы и нарушение формирования адекватного ответа на возможные бактериально-вирусные агрессии вследствие гиперергической реакции симпато-адреналовой системы [72]. Установлено, что нейромедиаторы и пептидные факторы роста, экспрессируемые в коже, проявляют иммунорегуляторные свойства. Выдвинуто предположение, что благодаря этому усиливается митогенетический потенциал клеток кожи в период восстановления раны [53].

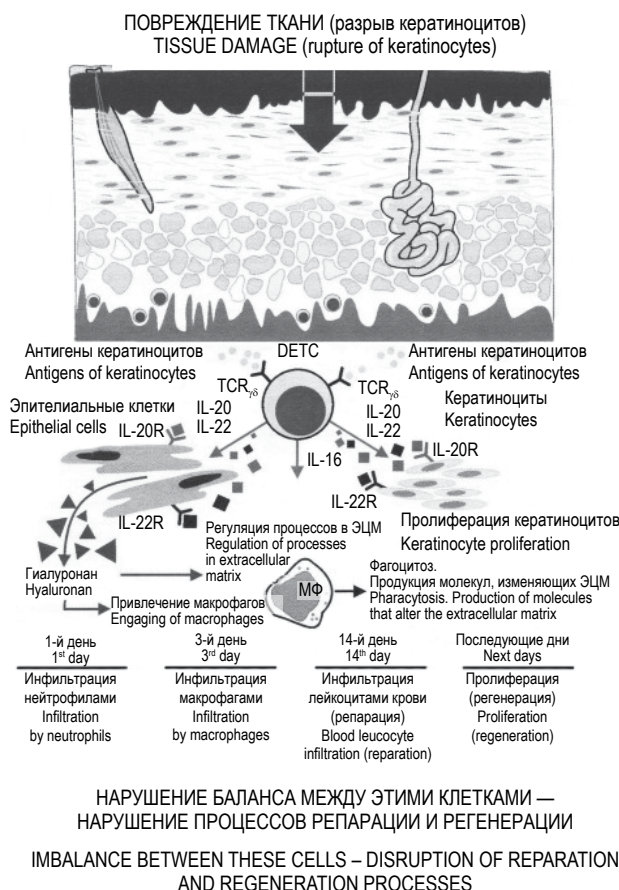


Рисунок 1. Механизм репарации и регенерации кожи после травматического повреждения [39]

Figure 1. Mechanism of skin repair and regeneration after traumatic injury [39]

В литературе имеются сведения о том, что иммунокомпетентные клетки участвуют в регуляции репаративной регенерации тканей, активируя морфогенез [34]. Установлено, что благоприятное «безрубцовое» закрытие кожной раны зависит от количественных соотношений, качественных взаимодействий и функциональных возможностей фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток. Доказано их стимулирующее иммунное влияние на течение сменяющихся стадий заживления кожных ран [34]. В соответствии с вовлеченностью различных клеток кожи в реализацию репаративных процессов ученые выделяют 4 стадии заживления: гемостаз (остановка кровотечения), воспаление, пролиферация (зарастание), матурация (созревание). Так, на этапе гемостаза в центральной и периферической части раны в большом количестве обнаруживаются клетки Лангерганса (CD68), эффекторные макрофаги (CD163), выполняющие функцию антигенпредставления погибших клеток макрофагам. На этапе воспаления преобладают эффек-

торные макрофаги (CD163), фагоцитирующие поврежденные ткани и бактериальную флору, а также секретирующие цитокины для репаративных процессов и миграции иммунцитов в зону воспаления. Этапу пролиферации соответствует наивысшая активность гена Ki67, приводящая к разрастанию кератиноцитов из эпидермиса по краям ожоговой раны и находящихся на дне волосяных фолликулов и в потовых железах гиподермы. Для этапа матурации характерно снижение количества макрофагов и клеток Лангерганса в зоне ожоговой раны. Уменьшение макрофагов и увеличение количества фибробластов способствуют выработке фактора роста эндотелия. Последний стимулирует рост кровеносных сосудов в соединительной ткани, прилежащей к эпидермису, что приводит к образованию грубых келоидных рубцов и неблагоприятному закрытию

ожоговой раны. Вышеизложенное подтверждает вовлеченность иммунофагоцитов и антиген-презентирующих клеток в регенераторный процесс [42].

Заключение

Таким образом, репаративный потенциал кожи определяет характер ее морфофункциональных преобразований, косметический результат раневых процессов [57, 79]. Концептуальный подход к пониманию молекулярных механизмов нейроиммуноэндокринной регуляции физиологических и патофизиологических процессов в коже [81, 85, 91, 92, 93, 95] позволит расширить возможности управляемой регенерации в случае повреждения кожи, объективного контроля за течением репаративных процессов в ней.

Список литературы / References

1. Балаболкин И.И. Крапивница у детей: клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение // Российский педиатрический журнал, 2017. Т. 20, № 2. С. 122-128. [Balabolkin I.I. Urticaria in children: clinical and pathogenetic variants, diagnosis and treatment. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*, 2017, Vol. 20, no. 2, pp. 122-128. (In Russ.)]
2. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.Н., Гамалеева А.В., Грибакин С.Г. Кожа как орган иммунной системы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2010. Т. 89, № 2. С. 132-136. [Borovik T.E., Makarova S.G., Darchiya S.N., Gamaleeva A.V., Gribakin S.G. Skin it is organ of the immune system. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Speransky Journal*, 2010, Vol. 89, no. 2, pp. 132-136. (In Russ.)]
3. Валиуллина А.Р., Нурмухаметова И.Ф. К вопросу о патогенезе псориаза: психологический аспект // Научные исследования: от теории к практике, 2015. Т. 5, № 6. С. 157-159. [Valiullina A.R., Nurmukhametova I.F. To a question of a psoriasis pathogenesis: psychological aspect. *Nauchnye issledovaniya: ot teorii k praktike = Scientific Research: from the Theory to Practice*, 2015, Vol. 5, no. 6, pp. 157-159. (In Russ.)]
4. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Взаимосвязь аллергических и неаллергических заболеваний // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2018. Т. 97, № 2. С. 171-176. [Varlamov E.E., Pampura A.N. Interrelation of allergic and not allergic diseases. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Speransky Journal*, 2018, Vol. 97, no. 2, pp. 171-176. (In Russ.)]
5. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р. Кожа новорожденных: дифференциальная диагностика патологических состояний, особенности ухода // Медицинский совет, 2013. Т. 2, № 3. С. 41-49. [Gorlanov I.A., Leina L.M., Milyavskaya I.R. Skin of newborns: differential diagnostics of pathological states, features of leaving. *Meditsinskiy sovet = Medical Advice*, 2013, Vol. 2, no. 3, pp. 41-49. (In Russ.)]
6. Григорьева И., Сергеев А., Манина И., Кудрявцева Е. Иммунопатология и биохимические основы терапии atopических состояний // Врач, 2012. № 4. С. 86-91. [Grigorieva I., Sergeyev A., Manina I., Kudryavtseva E. Immunopathology and biochemical bases of therapy of atopical states. *Vrach = Doctor*, 2012, no. 4, pp. 86-91. (In Russ.)]
7. Гребенченко Е.И., Гущин И.С., Феденко Е.С. Механизм кожного зуда при atopическом дерматите // Российский аллергологический журнал, 2009. № 3. С. 3-11. [Grebchenko E.I., Gushchin I.S., Fedenko E.S. The mechanism of a skin itch at an atopical dermatitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2009, no. 3, pp. 3-11. (In Russ.)]
8. Довгилева О.М., Хомулло Г.В., Петрова М.Б. Основные особенности репаративной регенерации кожи в условиях применения хитозана // Верхневолжский медицинский журнал, 2011. Т. 9, Вып. 3, № 11. С. 30-37. [Dovgileva O.M., Khomullo G.V., Petrova M.B. The main features of reparative regeneration of skin in the conditions of application of chitosan. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal = Upper Volga Medical Journal*, 2011, Vol. 9, Iss. 3, no. 11, pp. 30-37. (In Russ.)]
9. Дороженко И.Ю., Романов Д.В., Матюшенко Е.Н. Опыт применения Кетилепта (кветиапина) при терапии зуда в дерматологической практике // Психические расстройства в общей медицине, 2010. № 1.

С. 39-44. [Dorozhenok I.Yu., Romanov D.V., Matyushenko E.N. Experience of application of Ketilept (kvetiapin) at therapy of an itch in dermatologic practice. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine = Mental Disorders in General Medicine*, 2010, no. 1, pp. 39-44. (In Russ.)]

10. Дороженок И.Ю., Матюшенко Е.Н., Олисова О.Ю. Дистморфофобия у дерматологических больных с фациальной локализацией процесса // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2014. Т. 17, № 1. С. 42-47. [Dorozhenok I.Yu., Matyushenko E.N., Olisova O.Yu. Dismorphophobia at dermatologic patients with facial localization of process. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2014, Vol. 17, no. 1, pp. 42-47. (In Russ.)]

11. Дороженок И.Ю. Клинико-терапевтические аспекты психических расстройств, коморбидных хроническим дерматозам // Доктор.Ру, 2010. № 4 (55). С. 64-67. [Dorozhenok I.Yu. Clinical and therapeutic aspects of psychic disorders comorbid to chronic dermatosis. *Doktor.Ru*, 2010, no. 4 (55), pp. 64-67. (In Russ.)]

12. Зорин В.Л., Зорина А.И., Черкасов В.Р., Копнин Б.Л., Деев Р.В., Неробеев А.И., Аликова А.В., Шеин А.В., Донецкая С. Применение аутогенных дермальных фибробластов для коррекции возрастных и других изменений кожи // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия, 2010. Т. 5, № 3. С. 30. [Zorin V.L., Zorina A.I., Cherkasov V.R., Kopnin B.L., Deyev R.V., Nerobeyev A.I., Alikova A.V., Shein A.V., Donetskaya S. Application of autogenic thermal fibroblasts for correction of age and other changes of skin. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cellular Transplantology and Fabric Engineering*, 2010, Vol. 5, no. 3, p. 30. (In Russ.)]

13. Каленова Л.Ф., Бажин А.С., Новикова М.А. Влияние метаболитов бактерий *Bacillus sp.* из вечной мерзлоты на скорость репарации кожной раны // Вестник новых медицинских технологий, 2014. Т. 21, № 4. С. 53-61. [Kalenova L.F., Bazhin A.S., Novikova M.A. Effects of metabolites of bacteria *Bacillus sp.* from permafrost on speed repair of skin wound. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*, 2014, Vol. 21, no. 4, pp. 53-61. (In Russ.)]

14. Корецкая Е.Ю. Иммунный статус у больных угревой болезнью, сочетанной с малассеозиозом кожи // Патология, 2013. № 3 (29). С. 90-93. [Koretskaya E.Yu. Immune status of patients with acne and concomitant skin malasseziosis. *Patologiya = Pathology*, 2013, no. 3 (29), pp. 90-93. (In Russ.)]

15. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы нейроиммунного взаимодействия при стрессе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2017. Т. 103, № 3. С. 217-229. [Korneva E.A., Shanin S.N., Novikova N.S., Pugach V.A. Cellular and molecular bases of neuroimmune interaction at a stress. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2017, Vol. 103, no. 3, pp. 217-229. (In Russ.)]

16. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий // Патогенез, 2010. Т. 8, № 1. С. 4-9. [Kryzhanovsky G.N., Magaeva S.V. Pathophysiology of neuroimmune interactions. *Patogenez = Pathogenesis*, 2010, Vol. 8, no. 1, pp. 4-9. (In Russ.)]

17. Лобеева Н.В., Цветикова Л.Н., Атякшин Д.А. Адаптация функциональных систем при действии на организм экзогенных физических и химических факторов: нейроиммуноэндокринологические аспекты // Прикладные информационные аспекты медицины, 2016. Т. 19, № 3. С. 124-133. [Lobeeva N.V., Tsvetikova L.N., Atyakshin D.A. Adaptation of functional systems with actson the body of exogenous physical and chemical factors: neyroimmunoendocrinological aspects. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine*, 2016, Vol. 19, no. 3, pp. 124-133. (In Russ.)]

18. Максимова Н.В., Люндуп А., Любимов Р.О., Галина А., Николенко В.Н. Патофизиологические аспекты заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы // Вестник Российской академии медицинских наук, 2014. Т. 69, № 11-12. С. 110-117. [Maksimova N.V., Lyundup A.V., Lubimov R.O., Galina A., Nikolenko V.N. Pathophysiological aspects of wound healing in normal and diabetic foot. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2014, Vol. 69, no. 11-12, pp. 110-117. (In Russ.)]

19. Манжуло И.В., Дюйзен И.В. Нейрохимические изменения в ростральном вентромедиальном ядре продолговатого мозга крысы при развитии нейропатического болевого синдрома // Нейрохимия, 2015. Т. 32, № 3. С. 259-264. [Manzhulo I.V., Dyuzhen I.V. Neurochemical changes in the rostral ventromedial nucleus of the medulla oblongata in rats with developing neuropathic pain. *Neyrokhimiya = Neurochemical Journal*, 2015, Vol. 32, no. 3, pp. 259-264. (In Russ.)]

20. Маркелова Е.В., Юцковская Я.А., Бирко О.Н., Байбарина Е.В., Чепурнова Н.С. Иммунная система кожи: возрастные особенности // Клиническая дерматология и венерология, 2016. Т. 15, № 6. С. 4-10. [Markelova E.V., Yutskovskaya Ya.A., Birko O.N., Baibarina E.V., Chepurnova N.S. The immune system of the skin: the age peculiarities. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*, 2016, Vol. 15, no. 6, pp. 4-10. (In Russ.)]

21. Масляков В.В., Дралина О.И., Власенко Ю.Б. Особенности иммунной системы у пациентов с меланомой кожи // Вестник Калужского университета, 2017. № 2 (35). С. 91-95. [Maslyakov V.V., Dralina O.I., Vlasenko Yu.B. Features of the immune system at patients with a skin melanoma. *Vestnik Kaluzhskogo universiteta = Bulletin of Kaluga University*, 2017, no. 2 (35), pp. 91-95. (In Russ.)]

22. Масляков В.В., Федотова Е.В., Дралина О.И., Захаров Г.В. Особенности иммунной системы у пациентов с плоскоклеточным раком кожи в процессе оперативного лечения // Вестник Авиценны, 2014. № 1. С. 43-46. [Maslyakov V.V., Fedotova E.V., Dralina O.I., Zakharov G.V. Features of immune system in patients with skin squamous cell carcinoma during the surgical treatment. *Vestnik Avitsenny = Bulletin of Avicenna*, 2014, no. 1, pp. 43-46. (In Russ.)]
23. Махнева Н.В. Клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2016. Т. 19, № 1. С. 12-17. [Makhneva N.V. Cellular and humoral components of the immune system of the skin. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Bulletin of Skin and Venereal Diseases*, 2016, Vol. 19, no. 1, pp. 12-17. (In Russ.)]
24. Мельников М.А. Татуировка: особенности удаления и физиология кожи. В кн.: Инновационное развитие науки и образования / под общ. ред. Г.Ю. Гуляева. Пенза: МЦНС «Наука и просвещение», 2017. С. 220-226. [Melnikov M.A. Tattoo: features of removal and physiology of skin. In the book: *Innovative development of science and education*. Gen. ed. G.Yu. Gulyaev]. Penza: Science and Education, 2017, pp. 220-226.
25. Мосейкин И.А., Левашова А.И., Мягкова М.А. Нейроиммунные механизмы развития болевого синдрома // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2017. № 1. С. 6-15. [Moseikin I.A., Levashova A.I., Myagkova M.A. Neuroimmune mechanisms of development of pain syndrome. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infektology*, 2017, no. 1, pp. 6-15. (In Russ.)]
26. Назаров Р.Н. Коррекция психонейроиммунных нарушений у больных atopическим дерматитом в процессе комплексного лечения // Вестник психотерапии, 2009. № 29. С. 47-51. [Nazarov R.N. Correction of psychoneuroimmunity disturbances in patients with atopic dermatitis during comprehensive treatment. *Vestnik psikhoterapii = Bulletin of Psychotherapy*, 2009, no. 29, pp. 47-51. (In Russ.)]
27. Орлова Е.А., Молотилев Б.А. Нейропептиды и «нейрогенное воспаление» в патогенезе крапивницы // Практическая медицина, 2011. Т. 3, № 51. С. 98-103. [Orlova E.A., Molotilov B.A. Neuropeptides and "neurogenetic inflammation" in an urticaria pathogenesis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2011, Vol. 3, no. 51, pp. 98-103. (In Russ.)]
28. Пашкина Е.А., Гришина Л.В., Любимов Г.Ю., Козлов В.А. Влияние комплекса Тафтсина с кукурбит (7) урилом на гуморальный и клеточный иммунный ответ *in vivo* // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 3. С. 367-369. [Pashkina E.A., Grishina L.V., Lubimov G.Yu., Kozlov V.A. Effect of peptide Tuftsin complex with Cucurbit [7] uril on the humoral and cellular immune responses *in vivo*. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 3, pp. 367-369. (In Russ.)]
29. Петрова Н.Н., Рукавишников Г.В. К вопросу о механизмах формирования психических расстройств при кожных заболеваниях различной локализации // Психическое здоровье, 2016. Т. 14, № 11 (126). С. 58-64. [Petrova N.N., Rukavishnikov G.V. The evaluation of the pathologic mechanisms of mental disorders comorbid with dermatoses of different localizations. *Psikhicheskoe zdorovye = Mental Health*, 2016, Vol. 14, no. 11 (126), pp. 58-64. (In Russ.)]
30. Прибытков А.А., Орлова Е.А. Психогенная крапивница: вопросы диагностики и оптимизации терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2014. № 3. С. 21-26. [Pribytkov A.A., Orlova E.A. Psychogenic urticaria: the issues of diagnosis and optimization of therapy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatic Medicine*, 2014, no. 3, pp. 21-26. (In Russ.)]
31. Пэйнелиус Я., Мери С. Взгляд на дерматологические болезни через систему комплемента // Косметика и медицина, 2015. № 3. С. 46-59. [Peynelius Ya., Mary S. Vision on dermatologic diseases through the system of a complement. *Kosmetika i meditsina = Cosmetics and Medicine*, 2015, no. 3, pp. 46-59. (In Russ.)]
32. Разнатовский К.И. Нейрогуморальные и иммунные нарушения при хронических дерматозах и методы их комплексной терапии // Эффективная фармакотерапия, 2014. № 48. С. 6-9. [Raznatovsky K.I. Neurohumoral and immune violations at chronic dermatoses and methods of their complex therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2014, no. 48, pp. 6-9. (In Russ.)]
33. Разумная Ф.Г., Зарудий Ф.С., Капулер О.М. Психоземotionalные факторы в этиологии и патогенезе псориаза // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития, 2016. № 7. С. 9. [Razumnaya F.G., Zarudiy F.S., Kapuler O.M. Psychoemotional factors of the etiology and pathogenesis of psoriasis. *Meditsina: aktualnye voprosy i tendentsii razvitiya = Medicine: Topical Issues and Trends of Development*, 2016, no. 7, p. 9. (In Russ.)]
34. Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Ямамото Т., Новиков А.С., Маломан Н.Ю., Гиря О.Ю., Лемешко Т.Н., Терехов С.М., Даниленко М.В., Недобыльская Ю.П., Усов В.В., Митряшов К.В., Мартыненко Е.Е. Взаимодействие иммуноцитов в репаративной регенерации кожи // Фундаментальные исследования, 2013. № 9, ч. 3. С. 453-459. [Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Yamamoto T., Novikov A.S., Malomang N.Yu., Weight O.Yu., Lemeshko T.N., Terekhov S.M., Danilenko M.V., Nedobyl'skaya Yu.P., Whiskers V.V., Mitryashov K.V., Martynenko E.E. Interaction of immunocytes in reparative regeneration of skin. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2013, no. 9, Pt 3, pp. 453-459. (In Russ.)]

35. Рукавишников Г.В., Леденцова С.С., Петрова Н.Н., Смирнова И.О. Психическое состояние и качество жизни пациенток с акне в динамике терапии наружными ретиноидными препаратами // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина, 2013. № 3. С. 85-90. [Rukavishnikov G.V., Ledentsova S.S., Petrova N.N., Smirnova I.O. Psychiatric state and quality of life in patients with acne in dynamics of topical retinoid therapy. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*, 2013, no. 3, pp. 85-90. (In Russ.)]
36. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренок И.В. Пути реализации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий // Естественные науки, 2009. № 4 (29). С. 112-130. [Samotrueva M.A., Teplyy D.L., Tyurenkov I.N. Ways of neuro-immuno-endocrine interactions realization. *Estestvennye nauki = Natural Sciences*, 2009, no. 4 (29), pp. 112-130. (In Russ.)]
37. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Тюренок И.Н. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // Иммунология, 2017. Т. 38, № 1. С. 49-59. [Samotrueva M.A., Yaseniyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Bashkina O.A., Galimzyanov H.M., Tyurenkov I.N. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunologiya = Immunology*, 2017, Vol. 38, no. 1, pp. 49-59. (In Russ.)]
38. Самцов А.В., Лучина Е.Н. Роль иммунной системы в развитии рубцовых изменений кожи // Глобальный научный потенциал, 2012. № 11 (20). С. 26-29. [Samtsov A.V., Luchina E.N. The role of immune system in the development of skin scarring. *Globalnyy nauchnyy potentsial = Global Scientific Potential*, 2012, no. 11 (20), pp. 26-29. (In Russ.)]
39. Сепиашвили Р.И., Бережная Н.М. Система иммунитета как регулятор тканевого гомеостаза (регенерация, репарация, ремоделирование) // Аллергология и иммунология, 2015. Т. 16, № 1. С. 127-137. [Sepiashvili R.I., Berezhnaya N.M. Immune system as regulator of tissue homeostasis (regeneration, reparation, remodeling). *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*, 2015, Vol. 16, no. 1, pp. 127-137. (In Russ.)]
40. Силина Л.В., Харахордина Ю.Е., Ушаков Н.А., Карпова А.В., Ноздрин В.И. Изучение кожных проявлений и психосоматического статуса у больных псориазом при включении в комплексную терапию препаратов Уродерм и Нафтадерм® // Вестник последипломного медицинского образования, 2016. № 3. С. 15-24. [Silina L.V., Kharakhordina Yu.E., Ushakov N.A., Karpova A.V., Nozdrin V.I. Study of cutaneous manifestations and psychosomatic status in patients with psoriasis inclusion in the complex therapy of drugs Uroderm and Naphtaderm®. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya = Bulletin of Postdegree Medical Education*, 2016, no. 3, pp. 15-24. (In Russ.)]
41. Соболев В.В., Третьяков А.В., Рудько О.И., Соболева А.Г., Данилин И.Е., Корсунская И.М., Климов Е.А. Психодерматология: молекулярная общность псориаза и тревожного расстройства // Эффективная фармакотерапия, 2017. № 15. С. 10-15. [Sobolev V.V., Tretyakov A.V., Rudko O.I., Soboleva A.G., Danilin I.E., Korsunskaya I.M., Klimov E.A. Psychodermatology: molecular similarity of psoriasis and anxiety disorder. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2017, no. 15, pp. 10-15. (In Russ.)]
42. Судаков К.В., Иванова Е.А., Коплик Е.В., Котов А.В., Кравцов А.Н., Мещеряков А.Ф., Перцов С.С., Сотников С.В., Толпыго С.М., Умрюхин А.Е., Умрюхин П.Е. Иммунные звенья системной организации поведения // Успехи физиологических наук, 2011. Т. 42, № 3. С. 81-96. [Sudakov K.V., Ivanov E.A., Koplik E.V., Kotov A.V., Kravtsov A.N., Meshcheryakov A.F., Pertsov S.S., Sotnikov S.V., Tolpygo S.M., Umryukhin A.E., Umryukhin P.E. Immune links of the system organization of behavior. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Achievements of Physiological Sciences*, 2011, Vol. 42, no. 3, pp. 81-96. (In Russ.)]
43. Тамразова О.Б., Касьянова А.Н., Заплатникова А.Л. Особенности ухода за кожей при дерматозах у детей раннего возраста // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение, 2018. № 1 (2). С. 80-84. [Tamrazova O.B., Kasyanova A.N., Zaplatnikova A.L. Features of care of skin at dermatoses at children of an early age. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review*, 2018, no. 1 (2), pp. 80-84. (In Russ.)]
44. Турдалиева Б.Т. Острые аллергические заболевания кожи у детей (острая крапивница, отек Квинке) (обзор литературы) // Наука, новые технологии и инновации, 2017. № 9. С. 47-49. [Turdaliev B.T. Acute allergic skin disease in children (Acute urticaria, angioedema) (Literature review). *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii = Science, New Technologies and Innovations*, 2017, no. 9, pp. 47-49. (In Russ.)]
45. Файзуллина Е.В., Давыдов Ю.В., Кузнецова Р.Г. Кожа и нервная система: зуд и боль // Практическая медицина, 2014. Т. 1, № 4 (80). С. 141-146. [Fayzullina E.V., Davydov Yu.V., Kuznetsova R.G. Skin and nervous system: itching and pain. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2014, Vol. 1, no. 4 (80), pp. 141-146. (In Russ.)]
46. Цепколенко А.В. Иммунная система и репаративный потенциал кожи // Дерматология та венерология, 2017. № 3 (77). С. 27-37. [Tsepkoenko A.V. Immune system and reparative skin potential. *Dermatologiya ta venerologiya = Dermatology and Venerology*, 2017, no. 3 (77), pp. 27-37. (In Russ.)]
47. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р., Львов А.Н., Фриго Н.В., Иноятова Л.А. Современные методологические подходы к изучению роли нейромедиаторов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кожи, сопровождающихся зудом // Вестник дерматологии и венерологии, 2012. № 5. С. 30-36.

[Chikin V.V., Znamenskaya L.F., Katunina O.R., Lvov A.N., Frigo N.V., Inoyatova L.A. The modern methods and approaches to studying of role of neurotransmitters in a pathogenesis of chronic inflammatory skin diseases accompanied with itching. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology*, 2012, no. 5, pp. 30-36. (In Russ.)]

48. Шандра А.А., Шухтин В.В. Атопический дерматит и взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем // Дерматология та венерология, 2015. № 2 (68). С. 30-41. [Shandra A.A., Shuhtin V.V. Atopic dermatitis and interaction of the nervous, endocrine and immune systems. *Dermatologiya ta venerologiya = Dermatology and Venereology*, 2015, no. 2 (68), pp. 30-41. (In Russ.)]

49. Шапошникова К.В., Башкина О.А., Логунов О.В., Кокуев А.В. Клинико-диагностическое значение компонентов комплемента при крапивнице и атопическом дерматите у детей // Астраханский медицинский журнал, 2013. Т. 8, № 2. С. 88-93. [Shaposhnikova K.V., Bashkina O.A., Logunov O.V., Kokuev A.V. Clinico-diagnostic significance of components of a complement in urticaria and atopic dermatitis in children. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2013, Vol. 8, no. 2, pp. 88-93. (In Russ.)]

50. Шарова А.А. Кожа и тиреоидные гормоны // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология, 2013. № 3. С. 24-31. [Sharova A.A. The skin and thyroid hormones. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya = Experimental and Clinical Dermatocosmetology*, 2013, no. 3, pp. 24-31. (In Russ.)]

51. Шарова А.А. Роль системы гормон роста-инсулиноподобные факторы роста в физиологии кожи и патогенезе псориаза // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология, 2011. № 3. С. 38-42. [Sharova A.A. Role of growth hormone-insulin-like growth factor system in the physiology of the skin and in the pathogenesis of psoriasis. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya = Experimental and Clinical Dermatocosmetology*, 2011, no. 3, pp. 38-42. (In Russ.)]

52. Эбанойдзе Т., Беридзе Л., Твалишвили Г., Китуашвили Т. Нейроанатомические и нейрофизиологические аспекты зуда в лечении атопического дерматита // Аллергология и иммунология, 2010. Т. 11, № 2. С. 92-93. [Ebanoidze T., Beridze L., Tvaliashvili G., Kituashvili T. Neuroanatomic and neurophysiological aspects of itch in treatment of atopic dermatitis. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2010, Vol. 11, no. 2, pp. 92-93. (In Russ.)]

53. Яглова Н.В., Обернихин С.С., Цомартова Д.А., Иванова М.Ю., Карташкина Н.Л., Черешнева Е.В. Органогенез кожи и дисморфогенетические основы патогенеза ее заболеваний (обзор) // Современные технологии в медицине, 2018. Т. 10, № 4. С. 195-202. [Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Tsomartova D.A., Ivanova M.Yu., Kartashkina N.L., Cheresheva E.V. Skin organogenesis and dysmorphogenetic factors in skin diseases (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine*, 2018, Vol. 10, no. 4, pp. 195-202. (In Russ.)]

54. Altun V., Hakvoort T.E., van Zuijlen P.P., van der Kwast T.H., Prens E.P. Nerve outgrowth and neuropeptide expression during the remodeling of human burn wound scars. A 7-month follow-up study of 22 patients. *Burns*, 2001, Vol. 27, no. 7, pp. 717-722.

55. Ashrafi M., Baguneid M., Bayat A. The role of neuromediators and innervation in cutaneous wound healing. *Acta Derm. Venereol.*, 2016, Vol. 96, no. 5, pp. 587-594.

56. Badarinath K., Dutta A., Hegde A., Pincha N., Gund R., Jamora C. Interactions between epidermal keratinocytes, dendritic epidermal T-cells, and hair follicle stem cells. *Methods Mol. Biol.*, 2019, Vol. 1879, pp. 285-297.

57. Belokhvostova D., Berzanskyte I., Cujba A.M., Jowett G., Marshall L., Prueller J., Watt F.M. Homeostasis, regeneration and tumour formation in the mammalian epidermis. *Int. J. Dev. Biol.*, 2018, Vol. 62, no. 6-7-8, pp. 571-582.

58. Blume-Peytavi U., Hauser M., Lünemann L., Stamatas G.N., Kottner J., Garcia Bartels N. Prevention of diaper dermatitis in infants – a literature review. *Pediatr. Dermatol.*, 2014, Vol. 31, no. 4, pp. 413-429.

59. Boyce S.T., Lalley A.L. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burns Trauma*, 2018, Vol. 6, p. 4.

60. Brancato S.K., Albina J.E. Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function. *Am. J. Pathol.* 2011, Vol. 178, no. 1, pp. 19-25.

61. Cardamone C., Parente R., Feo G.D., Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. *Immunol. Lett.*, 2016, no. 178, pp. 10-14.

62. Chéret J., Lebonvallet N., Carré J.L., Misery L., le Gall-Ianotto C. Role of neuropeptides, neurotrophins, and neurohormones in skin wound healing. *Wound Repair Regen.*, 2013, Vol. 21, no. 6, pp. 772-788.

63. Choi J.E., di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin. Immunopathol.*, 2018, Vol. 40, no. 3, pp. 249-259.

64. Choi H., Kim D.J., Nam S., Lim S., Hwang J.S., Park K.S., Hong H.S., Won Y., Shin M.K., Chung E., Son Y. Substance P restores normal skin architecture and reduces epidermal infiltration of sensory nerve fiber in TNCB-induced atopic dermatitis-like lesions in NC/Nga mice. *J. Dermatol. Sci.*, 2018, Vol. 89, no. 3, pp. 248-257.

65. Chong M., Fonacier L. Treatment of eczema: corticosteroids and beyond. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2016, Vol. 51, no. 3, pp. 249-262.

66. Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 139, no. 6, pp. 1723-1734.

67. Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2014, Vol. 2, no. 4, pp. 371-379.
68. Debroas G., Hoeffel G., Reynders A., Ugolini S. Neuroimmune interactions in the skin: a link between pain and immunity. *Med. Sci. (Paris)*, 2018, Vol. 34, no. 5, pp. 432-438.
69. Delavary B.M., van der Veer W.M., van Egmond M., Niessen F.B., Beelen R.H.J. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*, 2011, Vol. 216, no. 7, pp. 753-762.
70. Dréno B., Araviiskaia E., Berardesca E., Gontijo G., Sanchez Viera M., Xiang L.F., Martin R., Bieber T. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016, Vol. 30, no. 12, pp. 2038-2047.
71. El-Serafi A.T., El-Serafi I.T., Elmasry M., Steinvall I., Sjöberg F. Skin regeneration in three dimensions, current status, challenges and opportunities. *Differentiation*, 2017, no. 96, pp. 26-29.
72. Farinas A.F., Bamba R., Pollins A.C., Cardwell N.L., Nanney L.B., Thayer W.P. Burn wounds in the young versus the aged patient display differential immunological responses. *Burns*, 2018, Vol. 44, no. 6, pp. 1475-1481.
73. Fell G.L., Robinson K.C., Mao J., Woolf C.J., Fisher D.E. Skin β -endorphin mediates addiction to UV light. *Cell*, 2014, Vol. 157, no. 7, pp. 1527-1534.
74. Haslam I.S., Roubos E.W., Mangoni M.L., Yoshizato K., Vaudry H., Kloepper J.E., Pattwell D.M., Maderson P.F., Paus R. From frog integument to human skin: dermatological perspectives from frog skin biology. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 2014, Vol. 89, no. 3, pp. 618-655.
75. Kaplan A., Ledford D., Ashby M., Canvin J., Zazzali J.L., Conner E., Veith J., Kamath N., Staubach P., Jakob T., Stirling R.G., Kuna P., Berger W., Maurer M., Rosén K. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 132, no. 1, pp. 101-109.
76. Karlsson P., Nyengaard J.R., Polydefkis M., Jensen T.S. Structural and functional assessment of skin nerve fibres in small-fibre pathology. *Eur. J. Pain*, 2015, Vol. 19, no. 8, pp. 1059-1070.
77. Kiritsi D., Nyström A. The role of TGF β in wound healing pathologies. *Mech. Ageing Dev.*, 2018, no. 172, pp. 51-58.
78. Larouche J., Sheoran S., Maruyama K., Martino M.M. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 2018, Vol. 7, no. 7, pp. 209-231.
79. Lovász M., Mattii M., Eyerich K., Gácsi A., Csányi E., Kovács D., Rühl R., Szegedi A., Kemény L., Stähle M., Zouboulis C.C., Eyerich S., Töröcsik D. Sebum lipids influence macrophage polarization and activation. *Br. J. Dermatol.*, 2017, Vol. 177, no. 6, pp. 1671-1682.
80. Lucas T., Waisman A., Ranjan R., Roes J., Krieg T., Mtiller W., Roers A., Eming S.A. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 7, pp. 3964-3977.
81. Lugović-Mihić L., Ljubesić L., Mihić J., Vuković-Cvetković V., Troskot N., Situm M. Psychoneuroimmunologic aspects of skin diseases. *Acta Clin. Croat.*, 2013, Vol. 52, no. 3, pp. 337-345.
82. Mellgren S.I., Nolano M., Sommer C. The cutaneous nerve biopsy: technical aspects, indications, and contribution. *Handb. Clin. Neurol.*, 2013, no. 115, pp. 171-188.
83. Meng Y., Gao X., Chen W., Plotnikoff N.P., Griffin N., Zhang G., Shan F. Methionine enkephalin (MENK) mounts antitumor effect via regulating dendritic cells (DCs). *Int. Immunopharmacol.*, 2017, no. 44, pp. 61-71.
84. Meyer N.H., Gibbs B., Schmelz M., Homey B., Raap U. Neurophysiology of atopic pruritus. *Hautarzt*, 2018, Vol. 69, no. 3, pp. 204-209.
85. Miniati A., Weng Z., Zhang B., Stratigos A.J., Nicolaidou E., Theoharides T.C. Neuro-immuno-endocrine processes in vitiligo pathogenesis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2012, Vol. 25, no. 1, pp. 1-7.
86. Misery L. Atopic dermatitis and the nervous system. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2011, Vol. 41, no. 3, pp. 259-266.
87. Mousa S.A., Shaqura M., Brendl U., Al. Khrasani M., Fürst S., Schäfer M. Involvement of the peripheral sensory and sympathetic nervous system in the vascular endothelial expression of ICAM-1 and the recruitment of opioid-containing immune cells to inhibit inflammatory pain. *Brain Behav. Immun.*, 2010, Vol. 24, no. 8, pp. 1310-1323.
88. Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy M.J., Salcedo R., Kastenmuller W., Deming C., Quinones M., Koo L., Conlan S., Spencer S., Hall J.A., Dzutsev A., Kong H., Campbell D.J., Trinchieri G., Segre J.A., Belkaid Y. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*, 2012, no. 337, pp. 1115-1119.
89. Ohanyan T., Schoepke N., Eirefelt S., Hoey G., Koopmann W., Hawro T., Maurer M., Metz M. Role of substance p and its receptor neurokinin 1 in chronic prurigo: a randomized, proof-of-concept, controlled trial with topical aprepitant. *Acta Derm. Venereol.*, 2018, Vol. 98, no. 1, pp. 26-31.
90. Peters E.M., Liezmann C., Klapp B.F., Kruse J. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2012, no. 1262, pp. 118-126.

91. Plikus M.V., van Spyk E.N., Pham K., Geyfman M., Kumar V., Takahashi J.S., Andersen B. The circadian clock in skin: implications for adult stem cells, tissue regeneration, cancer, aging, and immunity. *J. Biol. Rhythms*, 2015, Vol. 30, no. 3, pp. 163-182.
92. Polat A.İ., Yiş U., Ayanoglu M., Hız A.S., Güleriyüz H., Öztürk Atasoy T., Boerkoel C.F. Importance of neurologic and cutaneous signs in the diagnosis of Schimke immuno-osseous dysplasia. *Turk. J. Pediatr.*, 2015, Vol. 57, no. 5, pp. 509-513.
93. Syzon O.O., Dashko M.O., Fedorova U.V. Modern specific features and therapy of psoriasis and arthropathic psoriasis courses. *Wiad. Lek.*, 2018, Vol. 71, no. 2, Pt 1, pp. 322-325.
94. Theoharides T.C., Stewart J.M., Taracanov A., Conti P., Zouboulis C.C. Neuroendocrinology of the skin. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2016, Vol. 17, no. 3, pp. 287-294.
95. Tobin D.J. Introduction to skin aging. *J. Tissue Viability*, 2017, Vol. 26, no. 1, pp. 37-46.
96. Üçeyler N., Vollert J., Broll B., Riediger N., Langjahr M., Saffer N., Schubert A.L., Siedler G., Sommer C. Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain*, 2018, Vol. 159, no. 9, pp. 1867-1876.
97. Voisin T., Bouvier A., Chiu I.M. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics. *Int. Immunol.*, 2017, Vol. 29, no. 6, pp. 247-261.
98. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., Kabashima K., Irvine A.D. Atopic dermatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2018, Vol. 4, no. 1, p. 1.
99. Wilgus T.A. Immune cells in the healing skin wound: influential players at each stage of repair. *Pharmacol. Res.*, 2008, Vol. 58, no. 2, pp. 112-116.
100. Wood F.M. Skin regeneration: the complexities of translation into clinical practise. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2014, no. 56, pp. 133-140.

Авторы:

Башкина О.А. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Астрахань, Россия

Самотруева М.А. — д.м.н., заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Астрахань, Россия

Ажикова А.К. — к.б.н., доцент кафедры биологии и ботаники ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Астрахань, Россия

Пахнова Л.Р. — заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Астрахань, Россия

Authors:

Bashkina O.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Samotrueva M.A., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Azhikova A.K., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Biology and Botany, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Pakhnova L.R., Postgraduate Student, Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Поступила 04.12.2018
Отправлена на доработку 07.12.2018
Принята к печати 27.12.2018

Received 04.12.2018
Revision received 07.12.2018
Accepted 27.12.2018