

УДК 611.77:611.8:616.8-009.613.7/-009.7

Е.В. ФАЙЗУЛЛИНА¹, Ю.В. ДАВЫДОВ¹, Р.Г. КУЗНЕЦОВА²

¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

²Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

Кожа и нервная система: зуд и боль

Файзуллина Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии, тел. +7-917-291-11-77, e-mail: elenafs@mail.ru¹

Давыдов Юлий Витальевич — аспирант кафедры дерматовенерологии, тел. +7-917-872-75-10, e-mail: jusetal@mail.ru¹

Кузнецова Роза Гилевна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела, тел. (843) 237-34-47, e-mail: rokuz@mail.ru²

В обзоре представлены современные сведения, касающиеся ведущей роли нервной системы в формировании ощущений боли и зуда при кожной патологии, поиска современных средств неантигистаминовой направленности для купирования зуда в эксперименте.

Ключевые слова: зуд, боль, нейропептиды, β-аланин, имиквимод (IQ).

E.V. FAYZULINA¹, Yu.V. DAVYDOV¹, R.G. KUZNETSOVA²

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064

Skin and nervous system: itching and pain

Fayzullina E.V. — D. Med. Sc., Professor of the Dermatovenereology Department, tel. +7-917-291-11-77, e-mail: elenafs@mail.ru¹

Davydov Yu.V. — postgraduate student of the Dermatovenereology Department, tel. +7-917-872-75-10, e-mail: jusetal@mail.ru¹

Kuznetsova R.G. — Senior Researcher of Scientific-Research Department, tel. (843) 237-34-47, e-mail: rokuz@mail.ru²

The review presents modern data on the leading role of the nervous system in forming the sensations of pain and itching in dermatopathology, the search of non-antihistaminic medicines for the relief of itching in experiments.

Key words: itching, pain, neuropeptides, β-alanine, imiquimod (IQ).

Роль центральной нервной системы остается ведущей в патогенезе большинства кожных болезней (экзема, псориаз, атопический дерматит, пузырчатка и др.). Центральная нервная система связана с кожным покровом напрямую с помощью эфферентных нейронов или образующихся в ЦНС медиаторов, или опосредованно через иммунные клетки или надпочечники [1]. Кожные нервы реагируют на эндогенную стимуляцию из сосудистого русла — изменения pH, осмотические сдвиги, брадикинин, цитокины, и на эмоции (внутренние триггерные факторы) [2]. Сенсорные и вегетативные отделы нервной системы модулируют температуру тела, кровоток, рост клеток. Механорецепторы передают в ЦНС информацию о давлении. Хемо- и терморецепторы участвуют в распознавании сигналов, потенциально угрожающих целостности организма. Богато иннервированная кожа является основным барьером, защищающим от воздействий агрессивной среды, подтверждением этому является то, что не только дерма, но и эпидермис иннервированы [3]. Сенсорные и вегетатив-

ные нервные волокна — окончания холинергических нейронов симпатического отдела нервной системы оказывают влияние на физиологические и патофизиологические процессы в коже (эмбриогенез, вазоконстрикция, вазодилатация, барьерные функции кожи, питание клеток, воспалительные и иммунные защитные реакции, апоптоз, пролиферация, заживление). При отсутствии стимуляции нервов нейромедиаторы в коже практически не определяются. При прямом физическом воздействии, при влиянии аллергенов, повышаются регуляторные нейропептиды, нейтрофилы, нейротрансмиттеры или продукты окисления (оксид азота). Наряду с периферической нейромодуляцией существует сложное взаимодействие между спинным мозгом, ЦНС, иммунноэндокринной системой, сеть, которая регулирует функции кожи. Вегетативные нервные окончания оказывают эффекты за счет высвобождения классических нейротрансмиттеров или нейропептидов. Первичные (афферентные, сенсорные) нейроны выделяют молекулы нейропептидов, простаноидов,

оксида азота. В коже экспрессируется множество рецепторов к этим медиаторам. Большинство из них сопряжены с G-белком. Взаимодействие нейромедиаторов с рецепторами находится под контролем эндопептидазнейтральной эндопептидазы (НЭП), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и эндотелинпревращающего фермента, блокирующих индуцированные нейропептидами воспалительные и иммунные реакции [1, 2, 4]. Тесное разнонаправленное взаимодействие между нейромедиаторами, их высокоаффинными рецепторами и регуляторными протеазами играет значительную роль в поддержании тканевого гомеостаза и регуляции патофизиологических процессов в коже. Большинство нервных структур находится в среднем и сосочковом слое дермы. Специфические различия наблюдаются на границе слизистых и кожи, в гладкой коже, и в коже с волосатым покровом [5]. В эпидермисе сенсорные нервные волокна связаны с кератиноцитами, меланоцитами, клетками Ларгенганса и Меркеля. Кожные нервы в основном сенсорные, с небольшим включением вегетативных волокон [6, 7]. В отличие от сенсорных, вегетативные нервные волокна у млекопитающих никогда не встречаются в эпидермисе. Сенсорные волокна иннервируют эпидермис, дерму и подкожно-жировую клетчатку [8-10]. Сенсорные нервы делятся на эпидермальные и дермальные. Эпидермальная группа состоит из свободных нервных окончаний (клетки Меркеля). Дермальная группа включает в себя сенсорные нервные окончания, нервные сети волосных фолликулов и инкапсулированные нервные окончания (тельца Руффини, Мейсснера, Краузе, Фатера — Паччини), и слизистокожные нервные окончания. Около 80% первичных сенсорных нервов кожи представлены А- δ волокнами, распространяющимися из ганглиев дорзальных корешков, тогда как остальные 20% первичных афферентов — это С-волокна [11, 12].

Среди периферических нервов 45% кожных афферентов относятся к подтипу сенсорных нервов, состоящих из С-волокон, которые одновременно реагируют на механические и термические раздражители (С-m+h+) [13]. Оказалось, что 13% этих нервов являются чувствительными к механическим стимулам (С-m+), 6% — к термическому воздействию (С-h+), 24% — невосприимчивы ни к термическим, ни к механическим стимулам (С-m-h-) и около 12% относят к вегетативной порции. Среди С-m+h+ волокон 58% реагируют на горчичное масло, тогда как среди С-m+ или С-m-h- волокон лишь 30% отличаются этим свойством [13]. Механорецепторы в ганглиях дорзальных корешков (волосные рецепторы D-типа) экспрессируют исключительно кальциевые каналы Т-типа Ca(v) 3.2 [14]. Активацию и/или сентитизацию сенсорных нервов способны вызвать УФ облучение, иммунные реакции, воспаление, травма [15, 16].

Вегетативные нервные волокна принадлежат симпатической (холинергической) системе и редко относятся к парасимпатическим (также холинергическим) структурам [17]. Вегетативные нервы локализируются в дерме, где они иннервируют кровеносные сосуды, артериовенозные анастомозы, лимфатические сосуды, мышцы, эккринные и апокринные железы, волосные фолликулы [18]. Постганглионарные вегетативные нейроны в коже выделяют преимущественно ацетилхолин, дополнительную роль играют нейропептиды. Нейропептид Y (НП-Y — NPY) и предсердный натрийурети-

ческий пептид [19] образуется исключительно в вегетативных волокнах [20]. Автономная нервная система кожи регулирует функции потовых желез, а также водный и электролитный баланс различных органов. Вегетативные нервы участвуют в возникновении целого ряда процессов в коже при гипер- и гипогидрозе, врожденной сенсорной невропатии IY типа, прогрессивном сегментарном гипогидрозе, диабетической невропатии, синингомиелии, лепре, дисфункции после симпатэктомии [21-24]. Вегетативные нервные волокна вовлечены в сосудистые реакции кожи. Симпатические нервы выделяют норадреналин и/или НП-Y (NPY), что приводит в вазоконстрикции, тогда как парасимпатические нервы обуславливают вазодилатацию за счет действия на венозные синусоиды посредством ацетилхолина и вазоактивного интерстициального пептида (ВИП)/пептид гистидин-метионин (ПГМ) [25-28]. Мелкие артерии и артериолы, артериовенозные анастомозы иннервированы норадренергическими нервными окончаниями [29]. Эта система является холинергической и действует с участием контрансмиттера, вероятно, вазоинтестинального пептида (VIP) [30]. Холинергические симпатические нервы действуют на мускариновые рецепторы эккринных потовых желез [17], высокие концентрации ацетилхолина индуцируют обусловленную аксон-рефлексом эритему за счет никотиновых рецепторов. В системе вазоконстрикции медиатором является норадреналин и еще один или несколько котрансмиттеров — аденозинтрифосфат (АТФ) [31], и NPY [32].

Говоря о биохимических особенностях нервной системы кожи нельзя не упомянуть нейропептиды кожи и их рецепторы. Нейропептиды — пептиды от 4 до 40 и более аминокислот, выделяющихся из нервных окончаний. Эти молекулы образуются в нейрональных клетках (в эпителиальных, в иммунных). Поэтому определение регуляторных пептидов [33] будет наиболее точным. Пептиды активируют суперсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками и состоящими из семи трансмембранных доменов. В коже обнаружено более 20 нейропептидов, включая вещество P (SP), нейрокинин А (НКА), нейротензин, кодируемый геном кальцийтонина пептид (КГКП), ВИП, гипофизарный активирующий аденилатциклазу полипептид (ГААП), пептид гистидин изолейцин (ПГИ), NPY, соматостатин (ССТ), β -эндорфин, энкефалин, галапин, диноρφин, каннабиноиды, секретонейрин, меланоцистстимулирующий гормон (МСГ) и кортикотропин рилизинг-гормон/кортиколиберин (КРГ) [1, 2, 34]. Различные нейропептиды образуются и выделяются субпопуляцией немиелинизированных афферентных нейронов (С-волокна) — С-полимодалые ноцицепторы.

Сами клетки кожи — кератиноциты, эндотелий микрососудов, клетки Меркеля, фибробласты и лейкоциты, как в норме, так и при патологии способны выделять регуляторные пептиды. В коже нервы тесно связаны с сосудистыми структурами. Кровеносные сосуды непосредственно контактируют с сенсорными и вегетативными нервными волокнами, но и синтезируют после активации определенные нейропептиды, а также экспрессируют рецепторы к ним.

Таким образом, в коже существует сложная аутокринная и паракринная нейроэндокринная система. Артериальные сегменты артериовенозных анастомозов, прекапиллярные сфинктеры метартериол, артерии и капилляры, являются наиболее густо ин-



нервированными зонами, тогда как роль сенсорных нервов наиболее велика при вазодилатации. Нейропептиды симпатической системы, например, NPY, опосредуют вазоконстрикцию.

Цитокины способны провоцировать зуд, ингибиторы цитокинов уменьшают нейрогенное воспаление, боль и зуд. Цитокины и хемокины способны взаимодействовать с сенсорными нервами с помощью высокоаффинных рецепторов. К нейтрофильным цитокинам относятся интерлейкины ИЛ-1, 6, 8, 31. У трансгенных мышей гиперэкспрессия ИЛ-31 Т-клетками и макрофагами приводит к развитию хронического воспалительного заболевания кожи, характеризующегося формированием Т-клеточного инфильтрата и зудом, сходного с атопическим дерматитом у человека. ИЛ-31 активирует рецепторы к ИЛ-31 (ИЛ-31R) — гетеродимерные рецепторные комплексы, состоящие из ИЛ-31R А субъединицы и М рецепторной субъединицы онкостатина. Кератиноциты экспрессируют ИЛ-31R, ИЛ-31 может провоцировать зуд с помощью индукции до сих пор неизвестного медиатора кератиноцитов, который затем активирует немиелизированные С-волокна кожи. ИЛ-31 представляет собой промежуточное звено между иммунной и нервной системами, участвующими как в процессе воспаления, так и в развитии зуда. Экзогенные или эндогенные триггерные факторы (изменения pH, цитокины, кинины, гистамин, протеазы, нейротрансмиттеры, гормоны, стресс) могут напрямую или опосредованно стимулировать нервные окончания первичных афферентных нейронов. От них сигналы передаются в центральную нервную систему, интегрируясь в областях, задействованных в возникновении зуда, боли, соматосенсорных реакций (расчесывание), эмоциональных реакций. Периферические нервные окончания стимулируют соседние афферентные нервные волокна дермы и эпидермиса в результате «аксон-рефлекса». Обусловленный возбуждением выброс нейропептидов приводит к сосудистым реакциям (триада Льюиса, эритема в результате вазодилатации, отек в результате экстравазации плазмы), модулированию функции иммунных клеток (выбросу медиаторов из тучных клеток) и регуляции высвобождения медиаторов (цитокинов, хемокинов, факторов роста) из кератиноцитов и клеток Лангерганса.

Первичные сенсорные нейроны чувствительные к β -аланину схожи с частью гистамин-независимых нервных структур, отвечающих за зуд, являющиеся мишенями для лечения зуда, который нечувствителен к антигистаминным препаратам. Внутробоковые инъекции β -аланина направленно подавляют зуд у человека, поскольку β -аланин побуждает зуд через периферические, кожные механизмы. С помощью зарегистрированной электрофизиологически с чувствительных кожных нейронов в эксперименте, обнаружено, что активирует MrgprD-субстанцию, выделяемую С-волокнами механочувствительных нейронов, ответственными за терморецепторы. Поскольку эти нейроны нечувствительны к гистамину, они, возможно, фокусируют боль и ассоциированную с ней чувствительность, вызванную гистамин-нечувствительными стимулами зуда, β -аланином, теплом и механическими стимулами. Первичные чувствительные нейроны электрофизиологически иннервируют кожу задних конечностей мышей в эксперименте. Представленные данные свидетельствуют о том, что β -аланин активирует зуд, вызванный прямым побуждением MrgprD-субстанции, которая стимулирует DRG-нейроны.

Исследования [35] показали, что кожная чувствительность, вызванная β -аланином, реализуется посредством MrgprD-субстанции, экспрессированной в кожных чувствительных нейронах. Исследования показали, что β -аланин направленно активирует потенциалы как в лабораторном эксперименте, так и на DRG-нейронах животных, ведущую роль MrgprD — субстанции в соматочувствительности при зуде. β -аланин побуждает рецепторы зуда в периферической, а не в центральной нервной системе человека. Были исследованы здоровые добровольцы на предмет уровней β -аланина или некоторых других эндогенных химических медиаторов при активации MrgprD-экспрессирующих нейронов и оценен вклад в возникновение зуда при патологических состояниях. Внутробоковые инъекции β -аланина вызывают зуд у человека. Первичные сенсорные нейроны чувствительные к β -аланину схожи с частью гистамин-независимых нервных структур, отвечающих за зуд, являющиеся мишенями для лечения зуда, который нечувствителен к антигистаминным препаратам. Внутробоковые инъекции β -аланина направленно подавляют зуд у человека, поскольку β -аланин побуждает зуд через периферические, кожные механизмы. С помощью зарегистрированной электрофизиологически с чувствительных кожных нейронов в эксперименте, обнаружено, что активирует MrgprD-субстанцию, выделяемую С-волокнами механочувствительных нейронов, ответственными за терморецепторы. Поскольку эти нейроны нечувствительны к гистамину, они, возможно, фокусируют боль и ассоциированную с ней чувствительность, вызванную гистамин-нечувствительными стимулами зуда, β -аланином, теплом и механическими стимулами. Первичные чувствительные нейроны электрофизиологически иннервируют кожу задних конечностей мышей в эксперименте. Представленные данные свидетельствуют о том, что β -аланин активирует зуд, вызванный прямым побуждением MrgprD-субстанции, которая стимулирует DRG-нейроны. Наши исследования показали, что кожная чувствительность, вызванная β -аланином, реализуется посредством MrgprD-субстанции, экспрессированной в кожных чувствительных нейронах. Исследования показали, что β -аланин направленно активирует потенциалы как в лабораторном эксперименте, так и на DRG-нейронах животных, ведущую роль MrgprD-субстанции в соматочувствительности при зуде. β -аланин побуждает рецепторы зуда в периферической, а не в центральной нервной системе человека. Были исследованы здоровые добровольцы на предмет уровней β -аланина или некоторых других эндогенных химических медиаторов при активации MrgprD-экспрессирующих нейронов и оценен вклад в возникновение зуда при патологических состояниях. В данный момент не известно β -аланин, потребляемый в пероральной форме, у человека вызывает зуд, действуя непосредственно (или через метаболит) на нервные окончания прорецептивных нейронов или по другим путям проведения зуда. Здесь, в исследованиях на людях, внутробоково вводили β -аланин (90 или 100 мг), и во всех случаях это вызывало зуд, даже у тех, кто отмечал меньшие ощущения покалывания и жжения. Ощущения достигают максимума в течение первых нескольких минут и постепенно снижаются с течением времени. Та же доза L-аланина, протеиногенных α -Аминокислот, которые не могут связывать или активировать MrgprD, производят слабое явление, переходящее в зуд только в пяти из 11 субъектов.

Средняя площадь под кривой (AUC), пик величина и продолжительность зуда были каждый значительно больше для β -аланина, по сравнению с L-аланином ($p < 0,05$, в паре тесты Стьюдента). В сравнении с β -аланином, L-аланин также вызывал значительно меньшие ощущения, покалывание и жжение (если судить по пиковой величине, продолжительности, и/или AUC; $p < 0,05$). Был получен значительный эффект от дозы для AUC ($p = 0,012$), пик величина ($p = 0,04$) и продолжительности ($p = 0,04$) зуда только для β -аланина. Но самая высокая величина — зуд, наблюдалась с 90 мкг (100 мкг). То есть эффект от дозы получен по всем параметрам изучения зуда. Но не было никакого эффекта от дозы при любых параметрах, измеренных для прокалывания, жжения, производимых с помощью четырех испытаний в тех же дозах. Эти исследования показывают, что β -аланин может действовать непосредственно и через периферию, чтобы вызвать ощущение зуда. Важно отметить, что ни покраснения, ни волдыри не были вызваны при введении β -аланина в кожу человека. Хотя предполагалось, что β -аланин индуцированной зуд развивается опосредованно через гистамин-независимый нервный путь [35, 36].

Среди всех иммунных и других клеток кожи обследованных мышей, IL-31 был преимущественно продуцирован TH2 и, в значительно в меньшей степени, зрелыми дендритными клетками. Кожные и интратекальные инъекции IL-31 вызывали сильный зуд, и его концентрации значительно возросли в мышинной атопии, подобно дерматиту кожи. Оба спинных нейронных ганглия человека и мыши экспрессируют IL-31RA, в основном в нейронах, что передает переходный потенциал рецепторов катионов в канал ваниллоидных, подтип 1 (TRPV1). IL-31 индуцированной зуд был значительно меньше в TRPV1-дефицитных и переходных анкириновых подтипах каналов рецептора. Потенциал катионов — канал 1 (TRPA1) — дефицитные мыши, но не в c-kit или протеиназо-активированных рецепторов у второй группы мышей. В культивируемых первичных сенсорных нейронах триггером для выделения IL-31 служит высвобождение Ca^{2+} и внеклеточной регулируемой киназы 1/2 фосфорилирования, ингибирования, которая блокировала выделение IL-31 в пробирке, и снижала IL-31-индуцированный в естественных условиях. Итак, IL-31RA является функциональным рецептором, который экспрессируется небольшой субпопуляцией IL-31RA1/TRPV11/TRPA11 нейронов и является важным звеном нейроиммунной связи между TH2 клеток и сенсорными нервами для генерации Т-клеточного зуда. Таким образом, таргетированный нейрональный IL-31RA может быть эффективным в управление TH2, вызванным зудом, в том числе, развитие атопического дерматита и кожной Т-клеточной лимфомы [37].

Большая роль в изучении противозудных препаратов принадлежит имиквимоду. Imiquimod (IQ) — агонист толл-подобных рецепторов (TLR7), препарат для лечения генитальных бородавок, кератозов и базально-клеточного рака. IQ представляет собой потенциальное вещество, купирующее зуд у мышей, имеющее направленное возбуждающее действие на сенсорные нейроны. Существует специфическое подмножество толл-экспрессирующих нейронов, которое снабжено разнообразными внутриклеточными механизмами, которые реагируют на гистамин, хлорохин и IQ. Электрофизиологические исследования кожи чело-

века выявили присутствие небольших подмножеств гистамин-чувствительных волокон среди гетерогенных С-волоконных ноциорецепторов. Зудоспецифические нейроны имеют возможность генерировать зудо- или больспецифические импульсы, которые позволяют центральной нервной системе интерпретировать их выборочно как боль или зуд. Наши исследования выявили, что IQ-вызванный зуд является толл-рецепторозависимый (TRPV7) и включает направленное возбуждение нейронов через активацию инозитол-трифосфатных рецепторов (IP3Rs) в TRPV1-экспрессируемых нейронах. Результаты подтверждают идею, что небольшое подмножество TRPV1 нейронов соответствуют рецепторам зуда, и процесс ответа зависит от разнообразия лигандов. Много прuritогенов вызывают реакцию на боль такую же, как зуд. Когда Имиквимод (IQ) местно применяется для лечения различных инфекционных кожных заболеваний, зуд выступает как общий побочный эффект. Поскольку лечение IQ включает активацию иммунной системы, путем продукции определенных цитокинов, IQ способствовал вызыванию ощущения зуда через не прямые механизмы, связанные с системным действием. В этом исследовании мы показали, что IQ способен вызвать зуд ассоциированных кожных царапин с помощью прямого возбуждения чувствительных нейронов. Величина (количество ответов на единицу из времени) IQ вызывал царапин значительно больше, чем было вызвано гистамином или CQ в той же дозе. Следует отметить, что царапины или желанья их лизать были получены только при IQ, который был применен подкожно в различных частях кожи (затылка, хвостовой части, спины, бедра или подушечек лап). В противоположность этому, поведенческие реакции не наблюдалось, когда IQ был применен через интратекальные инъекции, исключая возможность того, что IQ может вызывать зуд ответов через центральную нервную систему. Кроме того, наши наблюдения, что IQ не способствует боли, измерялось различными поведенческими тестами, и говорят нам, что IQ в первую очередь как компонент зуда. Тем не менее, действительно ли IQ вызывает зуд в чистом виде, казалось, зависит от дозы, которая вводилась [38]. Зуд является основным соматическим ощущением и может быть острым (например, комариный укус) или хроническим (например, атопический дерматит). Хотя, острый зуд является реакцией самозащиты и служит системой предупреждения, хронический зуд является распространенной клинической проблемой, для которой последовательных и эффективных терапевтических средств по-прежнему не найдено. Антигистаминные препараты используются в качестве стандартных для лечения клинических форм зуда. Однако большинство видов хронического зуда устойчивы к ним. Недавние исследования выявили несколько новых медиаторов зуда, которые в значительной степени независимы от гистамина. Насколько нам известно, это первое исследование, которое показывает, что оксидантные процессы, вызывают поведенческие расчесы и свидетельствуют о наличии зуда. Показано, что TRPA1, но не TRPV1, опосредованный оксидант вызывали зуд у мышей. Таким образом, предлагаются новые модели провокации зуда у мышей — оксидантным стрессом, и эти модели должны быть полезными для тестирования новых препаратов, а также изучения молекулярных и клеточных механизмов оксидантного стресса, которые связаны с хроническими зудящими заболеваниями у людей [39].

Миелинизированные волокна играют важную роль в чувствительности при зуде. Во-первых, селективный блок проведения в миелиновых волокнах по существу уменьшает зуд в подгруппе изучаемых. Это группа имела зуд с доминирующим А-волоком. Во-вторых, время, вызывающее чувство зуда отличается между группами, кто имел доминирование А-волокон при зуде и тех, кто имел доминирование С-волокон, как причина зуда. В-третьих, cowhage (растение, которое вызывает сильнейший зуд) активирует субпопуляцию миелиновых и немиелиновых афферентных волокон у обезьян. В-четвертых, время, необходимое для формирования ответа на воздействие cowhage разное у миелиновых и безмиелиновых волокон. В-пятых, время развития пика зуда у группы с преобладанием доминантных А-волокон достигает времени пика ответа миелиновых волокон. И в-шестых, время развития пика зуда в группах с преобладанием доминантных С-волокон достигает времени пика ответа безмиелиновых волокон. Блок дифференцированных периферических нервных волокон уменьшает зуд индуцированный cowhage. В исследовании, вызванное cowhage покалывание, жжение, зуд уменьшались на 50% при блокировании афферентных А-волокон. Таким образом, неврологическая активность в афферентных А-волоках требует присутствия зуда индуцированного cowhage, быстрое развитие покалывания и зуда, вызванное cowhage, уменьшилось в течение блокирования А-волокон, и медленно развивающееся жжение, вызванное cowhage, уменьшилось при блокировании С-волокон. Все проявления, вызванные cowhage, уменьшаются при блокировании коротких миелиновых афферентов [40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ikoma A. et al. Neurobiology of pruritus // *Nature Rev. Neurosci.* — 2006. — 7. — P. 535.
2. Summey B.T. Jr., Yosipovitch G. Pharmacologic advances in the systemic treatment of itch // *Dermatol. Ther.* — 2005. — 18. — P. 328.
3. Dalgard F. et al. Self-reported skin morbidity among adults: Associations with quality of life and general health in a Norwegian survey // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* — 2004. — 9. — P. 120.
4. Bernhard J.D. Itch and pruritus. What are they, and how should itches be classified? // *Dermatol. Ther.* — 2005. — 18. — P. 288.
5. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans // *J. Appl. Physiol.*
6. Chapman B.P., Moynihan J. The brain-skin connection: Role of psychosocial factors and neuropeptides in psoriasis // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2009. — 5. — P. 623-627.
7. Reich A., Wojcik-Maciejewicz A., Slominski A.T. Stress and the skin // *G Ital Dermatol. Venereal.* — 2010. — 145. — P. 213-219.
8. Theoharides T.C. et al. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and increased in psoriatic skin // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2010. — 107. — P. 4448-4453.
9. Buddenkotte J., Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases // *Allergy.* — 2010. — 65. — P. 805-821.
10. Ganceviciene R. et al. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris // *Dermatoendocrinol.* — 2009. — 1. — P. 170-176.
11. Pradhan L. et al. Gene expression of pro-inflammatory cytokines and neuropeptides in diabetic wound healing // *J. Surg. Res.* — 2009. — 167 (2). — P. 336-342.
12. Bodo E. et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones // *Endocrinology.* — 2010. — 151. — P. 1633-1642.
13. Ito N. et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates the in situ generation of mast cells from precursors in the human hair follicle mesenchyme // *J. Invest. Dermatol.* — 2010. — 130. — P. 995-1004.
14. Poeggeler B. et al. Thyrotropin powers human mitochondria // *FASEB J.* — 2010. — 24. — P. 1525-1531.
15. Sun Y.G., Chen Z.F. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord // *Nature.* — 2007. — 448. — P. 700-703.

Сформирована модель, при которой у мышей происходят самопроизвольные поражения кожи, приведены доказательства того, что это обуславливает аномальный зуд. Используя генетическую стратегию, дано представление на клеточном уровне для этого фенотипа: Bhlhb5 требуется для выживания отдельной группы нейронов в пределах заднего рога. Кроме того, через процедуру абляции, предоставлены доказательства того, что потеря Bhlhb5 в ингибирующих нейронах вызывает поведение, которое приводит к патологическим поражениям («царапанию»). Экспрессия Bhlhb5 в заднем роге ограничивает примерно 5% нейронов, однако его потеря в заднем роге является весьма вероятно ответственной за аномальной ответ в виде зуда, который обнаружен у Bhlhb5 мутантных мышей. Определена специфическая популяция ингибирующих нейронов в самой поверхностной пластинке спинного мозга, которая требует Bhlhb5 для выживания и, вероятно, имеет значение в регуляции зуда. Потеря ингибирующих нейронов в спинном мозге может привести к стойкому зуду за счет механизма растормаживания — снижения ингибирующего синаптического входа в пластинке I и II спинного мозга. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что появление зуда является результатом как периферической активации первичных афферентных проприорецепторов, так и центральных модуляторных схем [41].

Заключение

Роль нервной системы является ведущей в патогенезе зуда; проблема купирования зуда при большинстве кожных болезней требует дальнейшего обсуждения; необходим поиск новых лекарственных средств направленного действия для лечения дерматологических пациентов с синдромом зуда

16. Sun Y.G. et al. Cellular basis of itch sensation // *Science.* — 2009. — 325. — P. 1531-1534.
17. Winkelmann R.K. Cutaneous sensory nerves // *Semin Dermatol.* — 1988. — 7. — P. 236-268.
18. Munger B.L., Ide C. The structure and function of cutaneous sensory receptors // *Arch. Hystol. Cytol.* — 1988. — 51. — P. 1-34.
19. Breathnach A.S. Electron microscopy of cutaneous nerves and receptors // *J. Invest. Dermatol.* — 1977. — 69. — P. 8-26.
20. Tschachler E. et al. Sheet preparations expose the dermal nerve plexus of human skin and render the dermal nerve and organ accessible to extensive analysis // *J. Invest. Dermatol.* — 2004. — 122. — P. 177-182.
21. Kelly E.J. et al. Nerve fibre and sensory and organ density in the epidermis and papillary dermis of the human hand // *Br. J. Plast. Surg.* — 2005. — 58. — P. 774-779.
22. Yamada N., Kashima Y., Inoue T. Scanning electron microscopy of the basal surface of the epidermis of human digits // *Acta Anat (Basel).* — 1996. — 155. — P. 242-248.
23. Alvarez F.J., Fylfe R.E. Nociception for the 21st century // *Curr. Rev. Pain.* — 2000. — 4. — P. 451-458.
24. Lawson S.N. Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurons with C-Alfa-or Aalpha/beta-fibres // *Exp. Physiol.* — 2002. — 87. — P. 239-244.
25. Schmidt R. et al. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin // *J. Neurosci.* — 1995. — 15. — P. 333-341.
26. Basbaum A.I. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain // *Cell.* — 2009. — 139. — P. 267-284.
27. Zimmermann K. et al. Sensory neuron sodium channel Nav 1.8 is essential for pain at low temperatures // *Nature.* — 2007. — 447. — P. 855-858.
28. Caterina M.J. et al. The capsaicin receptor A heat-activated ion channel in the pain pathway // *Nature.* — 1997. — 389. — P. 816-824.
29. Slominski A., Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin // *Endocr. Rev.* — 2000. — 21. — P. 457-487.
30. Slominski A. et al. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in cutaneous response to stress // *Physiol. Rev.* — 2000. — 80. — P. 979-1020.
31. Brain S.D., Moore P.K. Pain and Neurogenic Inflammation. — Basel, Birkhauser Verlag, 1999.
32. Vetrugno R. et al. Sympathetic skin response. Basic mechanisms and clinical applications // *Clin. Auton Res.* — 2003. — 13. — P. 256-270.



33. Tainio H., Vaalasti A., Rechart L. The distribution of substance P-, CGRP-, galanin- and ANP-like immunoreactive nerves in human sweat glands // *Histochem J.* — 1987. 19. — P. 375-380.

34. Bjorklund H. et al. Sensory and autonomic innervation of non-hairy and hairy human skin. An immunohistochemical study // *Cell Tissue Res.* — 1986. — 243. — P. 51-57.

35. Liu Q., Sikand P., Ma C., Tang Z., Han L., Li Z., Sun S., H. LaMotte R., Dong X. Mechanisms of Itch Evoked by β -Alanine // *The Journal of Neuroscience.* — 2012. — 32 (42). — P. 14532-14537.

36. Xu Y., Lopes C., Wende H., Guo Z., Cheng L., Birchmeier C., Ma Q. Ontogeny of Excitatory Spinal Neurons Processing Distinct Somatic Sensory Modalities // *The Journal of Neuroscience.* — 2013. — 33 (37). — P. 14738-14748.

37. Cevikbas F., Wang X., Akiyama T., Kempkes C., Savinko T., Antal A., Kukova G., Buhl T., Ikoma A., Buddenkotte J., Soumelis V., Feld M., Alenius H.R., Dillon S., Carstens E., Homey B., Basbaum A., Steinhoff M. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1 // 2013 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.048>

38. Kim S., Park G., Kim D., Lee J., Min H., Wall E., C. Lee J., Simon M., Joong Lee S., Han S. Analysis of cellular and behavioral responses to imiquimod reveals a unique itch pathway in transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)-expressing neurons // *PNAS Early Edition.* — www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1019755108.

39. Liu T., Ji R. Oxidative stress induces itch via activation of transient receptor potential subtype ankyrin 1 in mice // *Neurosci Bull.* — 2012. — 28 (2). — P. 145-154.

40. Ringkamp M., Schepers R., Shimada S., Johanek L., Hartke T., Borzan J., Shim B., LaMotte R., Meyer R. A Role for Nociceptive, Myelinated Nerve Fibers in Itch Sensation. // *The Journal of Neuroscience.* — Oct. 19, 2011. — 31 (42). — P. 14841-14849.

41. Ross S., Mardinly A., McCord A., Zurawski J., Cohen S., Jung C., Hu L., Mok S., Shah A., Savner E., Tolias C., Corfas R., Chen S., Inquimbert P., Xu Y., McInnes R., Rice F., Corfas G., Ma Q., Woolf C., Greenberg M. Loss of Inhibitory Interneurons in the Dorsal Spinal Cord and Elevated Itch in Bhlhb5 Mutant Mice // *Neuron* 65, 2010. — P. 886-898. — Elsevier Inc.