Клиническая дерматология и венерология
2022, Т. 21, № 6, с. 744-748
https://doi.org/10.17116/klinderma202221061744

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2022, Vol. 21, No. 6, pp. 744-748
https://doi.org/10.17116/klinderma202221061744

Роль нейропептидов в формировании нейрогенного воспаления при акне

© Г.Л. БЕЛЯКОВА, В.В. ГЛАДЬКО, С.А. МАСЮКОВА, И.В. ИЛЬИНА

ФГБУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Медицинский институт непрерывного образования, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Акне — самый распространенный дерматоз, характеризуемый поражением сально-волосяных желез. Несмотря на значительные успехи в терапии акне, вопросы совершенствования лечения угревой болезни, а также дальнейшего изучения причин развития заболевания остаются открытыми. Последние исследования мирового научного сообщества описывают стресс как новый фактор, ухудшающий состояние пациентов. Повышенный интерес ученых вызывает взаимодействие нервной и иммунной систем, а также роль нейрогенного воспаления (нейропептидов) в патогенезе хронических заболеваний.

Цель исследования. Обобщить имеющиеся данные и оценить роль различных нейропептидов в патогенезе акне, чтобы оптимизировать диагностический поиск пациентов с этим дерматозом.

Материал и методы. Анализ исследований, опубликованных на английском и русском языках электронных баз данных Scopus, Web of Science, Mendeley, PubMed, elibrary.ru. По ключевым словам «акне и стресс», «нейропептиды», «нейропептиды при акне», «нейрогенное воспаление при акне» отобраны 45 научных работ с заданным индексом цитирования.

Результаты. Несмотря на достигнутые успехи в изучении молекулярно-генетических и иммунологических аспектов заболевания, остается открытым вопрос о роли нейрогенного воспаления в патогенезе акне.

Заключение. Регуляторные нейропептиды с гормональной и негормональной активностью могут контролировать развитие клинического воспаления при акне. Наиболее изученным нейропептидом является вещество Р, связь которого с патогенезом акне доказана. Помимо активации провоспалительных цитокинов, SP участвует в процессах пролиферации и дифференцировки клеток сальных желез. Экспериментальные данные свидетельствуют о существовании оси гипоталамус—гипофиз—кожа и показывают стимулирующее действие кожно-специфического кортикотропин-рилизинг-гормона на кожную «стресс»-систему, которая принимает участие в развитии акне. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы более подробно изучить данный механизм.

Ключевые слова: *акне, нейрогенное воспаление, нейропептиды.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Белякова Г.Л. — https://orcid.org/0000-0002-6036-3677
Гладько В.В. — https://orcid.org/0000-0002-2173-4383
Масюкова С.А. — https://orcid.org/0000-0001-9573-9024
Ильина И.В. — https://orcid.org/0000-0003-2548-0891
Автор, ответственный за переписку: Белякова Г.Л. — e-mail: galiabell@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Белякова Г.Л., Гладько В.В., Масюкова С.А., Ильина И.В. Роль нейропептидов в формировании нейрогенного воспаления при акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(6):744–748. https://doi.org/10.17116/klinderma202221061744

Role of neuropeptides in neurogenic inflammation in acne

© G.L. BELYAKOVA, V.V. GLADKO, S.A. MASYUKOVA, I.V. ILYINA

Moscow State University of Food Production (MSUFP), Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Acne is the most common dermatosis characterized by lesions of the sebaceous glands. Despite significant advances in treating acne, the issues of improving the treatment and further investigating the causes of the disease remain unresolved. Recent research from the global scientific community describes stress as a new factor worsening the condition of patients. The interaction between the nervous and immune systems and the role of neurogenic inflammation (neuropeptides) in the pathogenesis of chronic diseases is of increasing interest to scientists.

Objective. To summarize the available data and evaluate the role of different neuropeptides in the pathogenesis of acne to optimize the diagnostic search for patients with this dermatosis.

Material and methods. Review of studies in electronic databases Scopus, Web of Science, Mendeley, PubMed, and elibrary.ru in English and Russian. The keywords «acne and stress», «neuropeptides», «neuropeptides in acne», and «neurogenic inflammation in acne» selected 45 scientific papers with a given citation index.

Results. Despite the advances in the study of molecular genetic and immunological aspects of acne, the role of neurogenic inflammation in pathogenesis remains an unresolved issue.

Conclusion. Regulatory neuropeptides with hormonal and non-hormonal activity can control the development of inflammation in acne. The most studied neuropeptide is substance P, which is known to be associated with acne pathogenesis. In addition to activating proinflammatory cytokines, substance P is involved in sebaceous gland cell proliferation and differentiation. Furthermore, experimental data indicate the existence of a hypothalamic-pituitary-skin axis and show a stimulatory effect of skin-specific corticotropin-releasing hormone on the cutaneous «stress» system, which is involved in acne development. Further research is needed to investigate this mechanism in more detail.

Keywords: *acne, neurogenic inflammation, neuropeptides.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Belyakova G.L. — https://orcid.org/0000-0002-6036-3677
Gladko V.V. — https://orcid.org/0000-0002-2173-4383
Masyukova S.A. — https://orcid.org/0000-0001-9573-9024
Ilina I.V. — https://orcid.org/0000-0003-2548-0891
Corresponding author: Belyakova G.L. — e-mail: galiabell@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Belyakova GL, Gladko VV, Masyukova SA, Ilyina IV. Role of neuropeptides in neurogenic inflammation in acne.
Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2022;21(6):744–748. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma202221061744

Акне — это многофакторное заболевание, основанное на изменении характера ороговения внутри сально-волосяных фолликулов, что приводит к образованию комедонов, увеличению выработки кожного сала. Развитие заболевания связывают с влиянием андрогенов, колонизацией *Cutibacterim acnes* и производством перифолликулярного воспаления [1–6]. В структуре дерматологической заболеваемости акне стоит на 4-м месте, регистрируется у 3,9–9,4% населения [7]. По эпидемиологическим данным, пик заболеваемости приходится на подростковый возраст с распространенностью 70–90% [8–10], частота поздней формы акне (acne tarda), встречаемая у пациентов после 25 лет, регистрируется в 20–40% случаев [7, 10–12].

Основными механизмами заболевания считаются гиперандрогения, нарушение липидогенеза, приводящие к гиперсекреции сальных желез, избыточный фолликулярный гиперкератоз, размножение *C. acnes* и воспаление [6, 13–18]. Большинство исследователей отводят главную роль в патогенезе акне колонизации *C. acnes*, которая в процессе своей жизнедеятельности стимулирует активную секрецию сальных желез, индуцирует воспаление за счет секреции провоспалительных цитокинов и активации врожденного иммунитета. Доказано влияние генов на тяжесть дерматоза [3, 4, 19, 20].

Несмотря на наличие очевидного влияния эмоционального стресса на ухудшение течения акне, природа связи между заболеванием и стрессом до конца не ясна [2, 6, 9, 21, 22]. В связи с этим в последние годы активно изучается роль стресса в патогенезе акне [10, 21]. Исследование, проведенное G. Yosipovitch и соавт., показало, что стресс влияет на гиперсекрецию сальных желез, однако ожидаемой корреляции не выявлено. Ученые предположили, что, помимо увеличения продукции кожного сала, на клиническое обострение влияет секреция нейропептидов, а значит и нейрогенное воспаление.

А.Н. Кучер и соавт. (2020) характеризуют нейрогенное воспаление как каскад патогенетически значимых реакций, являющихся следствием местного высвобождения воспалительных медиаторов из нервных клеток в ответ на неинфекционные стимулы. Данный термин встречается в современной литературе при описании патогенеза таких заболеваний, как астма, ревматоидный артрит, крапивница, псориаз, атопический дерматит, мигрень, аутизм, цистит [23–31].

Связь нейрогенного воспаления с дерматологической патологией активно изучается. Многие ученые оценивают нейрогенное воспаление как неотъемлемую часть патофизиологии кожных заболеваний. Основную роль в регуляции и поддержании воспалительного ответа в коже А.А. Кубанова и соавт. (2014) отводят нейромедиаторам, которые реализуют взаимосвязь иммунокомплементных и нервных клеток. К таким нейропептидам относятся субстанция Р, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), а-меланоцитостимулирующий гормон (a-MSH), нейропептид Y.

Неоднократно описана способность нейропептидов активировать тучные клетки человека и вызывать крапивницу [14, 25, 26, 32, 33]. Е.А. Орлова (2012) отводит субстанции Р роль первичного медиатора воспаления при некоторых формах крапивницы, запускающего синтез остальных медиаторов посредством дегрануляции тучных клеток. Dirk Roosterman и соавт. (2006) описывают терапевтический эффект капсаицина при псориазе как ингибитора нейропептидов.

Клинические данные в поддержку связи между секрецией нейропептидов и развитием воспалительных процессов встречаются при различных дерматозах, таких как атопический дерматит, псориаз и алопеция, которые обычно обостряются в период эмоционального стресса [6, 16, 17, 24].

Что касается роли нейропептидов в патогенезе акне, то обсуждается связь между нервной и иммунной системами, при которой в качестве триггерного фактора в формировании нейрогенного воспаления выступают нейропептиды, особенно при формировании субклинического воспаления.

Нейропептиды — это гетерогенная группа молекул, состоящая из 2 или более аминокислот, которые определяются в нейронах как центральной, так и периферической нервной системы. В зависимости от места нахождения они могут действовать

не только как нейротрансмиттеры, но и как факторы роста, нейрогормоны, оказывая иммуномодулирующее действие [32, 34, 35].

Нейрогенное воспаление включает серию сосудистых и не сосудистых воспалительных реакций, запускаемых активацией первичных сенсорных нейронов (обычно C- и A-дельта-волокна) с последующим высвобождением воспалительных нейропептидов, включая вещество P (SP), α-меланоцитостимулирующий гормон (α-меланотропин, MSH), пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), нейропептид Y (NPY), вазоактивный полипептид кишечника (VIP), нейрокинин A, соматостатин [32, 35, 36].

Эти нейропептидные медиаторы, в свою очередь, взаимодействуют с эндотелиальными, тучными, иммунными клетками и гладкомышечными волокнами сосудов, тем самым инициируя каскад воспалительных реакций, характеризуемых гиперемией, локальным отеком и гиперчувствительностью [32, 34, 35].

Нейропептиды вместе с гормонами и цитокинами необходимы для молекулярного взаимодействия между нервной, иммунной и эндокринной системами, а также для биологического гомеостаза и ответа кожи на экзогенные и эндогенные раздражители [17, 32, 37–40]. Гены нейропептидов обнаружены не только в центральной и периферической нервных системах, но и в большинстве периферических тканей, включая кожу [19, 20, 41]. Психогенные и нейрогенные факторы, влияющие на возникновение и обострение акне, вносят свой вклад в многофакторный патогенез этого заболевания [6].

Выявлено, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA axis) с продуцированием и высвобождением кортикотропин-релизинг-гормона (CRH), проопиомеланокортина (POMC) и вышеперечисленных нейропептидов является основным адаптивным ответом на хронический системный стресс. АКТГ индуцирует выработку и секрецию мощного противовоспалительного белка кортизола, который завершает реакцию на стресс и усиливает повреждающее действие на ткани [17, 37, 39, 42, 43].

Адренокортикотропный гормон вызывает синтез дегидроэпиандростерона надпочечниками для регулирования воспаления кожи [38]. CRH усиливает высвобождение цитокинов, таких как IL-6 и IL-8, из себоцитов in vitro независимым от IL-1β способом [43].

Кроме того, рассматривается обратная активация HPA оси провоспалительными цитокинами [44]. Функция CRH—POMC-системы состоит в том, чтобы реагировать на внешние и внутренние стрессовые факторы через местные пигментные, иммунные, эпидермальные, придаточные и сосудистые структуры для ограничения повреждения тканей и предотвращения нарушения внутреннего гомеостаза [6, 44]. Изменение регуляции нейропептидов клинически проявляется рядом патологических состояний кожи, таких как акне, себорея, андрогенетическая алопеция и возрастной ксероз кожи [8].

В своих исследованиях Zouboulis и соавт. (2001) выявили связь кортикотропин-релизинг-гормона, одного из нейромедиаторов, с активностью сальных желез. M. Toyoda и M. Morohashi (2006) с помощью электронной микроскопии доказали, что вещество P способствует пролиферации и дифференцировки сальных желез. К такому же выводу пришли ученые, изучая влияние стресса на течение акне посредством определения уровня вещества P в сыворотке крови [1, 13, 42].

Известно, что сальные железы не иннервируются, и периферическая нервная система не влияет на их биологию. В отличие от редко наблюдаемых нервных волокон вокруг СЖ в нормальной коже лица в коже лица у пациентов с акне определяются многочисленные нервные волокна не только вокруг, но и внутри ацинусов [13, 26, 34, 45]. СЖ экспрессируют рецепторы к B-эндорфину, CRH, урокортину, POMC, VIP, нейропептиду Y и CGRP [24, 27, 34]. После связывания лиганда эти рецепторы модулируют выработку воспалительных цитокинов, пролиферацию, дифференцировку, липогенез и метаболизм андрогенов в себоцитах [6, 13, 16, 18, 25, 33]. Посредством своих аутокринных, паракринных и эндокринных действий эти нейроэндокринные факторы, по-видимому, опосредуют центрально и местно индуцированный стресс в отношении сальных желез, в конечном счете влияя на клиническое течение акне [33].

Более подробно изучено влияние вещества P на патогенез акне. Согласно исследованиям G. Yosipovitch и соавт. (2007), у пациентов, обследованных на предмет наличия нейромедиаторов в тканях, вблизи сальных желез обнаружили многочисленные иммуноактивные нервные волокна субстанции P (SP) и выявили экспрессию нейтральной ферментативной эндопептидазы, вещества, инактивирующего нейропептиды.

M. Toyoda и M. Morohashi (2001) с помощью электронной микроскопии доказали, что вещество P способствует развитию цитоплазматических органелл в себоцитах, стимулирует зародышевые клетки сальных желез и вызывает значительное увеличение их площади. Из этого следует, что вещество P — нейропептид, способствующий пролиферации и дифференцировки сальных желез. Группа корейских ученых во главе с W.J. Lee (2008) на культуре себоцитов выявили, что воздействие на клетки нейропептидом SP усиливает активность провоспалительных цитокинов [6].

Помимо этого, в себоцитах отмечено действие α-MSH, которые подавляют индуцированное IL-1β высвобождение IL-8, что указывает на то, что α-MSH может действовать как модулятор воспалительных реакций [17, 45].

На основании данных литературы предположено, что системный стресс может влиять на регуляцию обратной связи нервной системы и вызывать клиническое воспаление на ранних стадиях акне.

Несмотря на предположение, что обострение при акне является результатом эмоционального стресса, характер ассоциации между стрессом и дерматозом остается неясным. Это связано с отсутствием существенных доказательств в отношении участия кожных нейрогенных факторов в патогенезе акне. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы более подробно изучить данный механизм.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: С.А. Масюкова, В.В. Гладько, И.В. Ильина, Г.Л. Белякова
Сбор и обработка материала: Г.Л. Белякова
Статистическая обработка: Г.Л. Белякова, Масюкова С.А.
Написание текста: Г.Л. Белякова, Ильина И.В.
Редактирование: С.А. Масюкова, Г.Л. Белякова, В.В. Гладько

Authors` contributions:
The concept and design of the study: G.L. Belyakova, V.V. Gladko, S.A. Masyukova, I.V. Ilyina
Collecting and interpreting the data: G.L. Belyakova
Statistical analysis: G.L. Belyakova, S.A. Masyukova
Drafting the manuscript: G.L. Belyakova, I. V. Ilyina
Revising the manuscript: S.A. Masyukova, G.L. Belyakova, V.V. Gladko

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study was done without sponsorship.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zouboulis CC, Kastambas AD, Kligman AM. *Pathogenesis and treament of acne and rosacea*. 2014;66-67. https://doi.org/10.1007/978-3-540-69375-8
2. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female typy of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gese*. 2018;16(10): 1185-1194. https://doi.org/10.1111/ddg.13664
3. Picardo M, Eichenfield LF & Tan J. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2017;7:43-52. https://doi.org/10.1007/s13555-016-0168-8
4. O'Neill A, Gallo R. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018;6:177. https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5
5. Toyoda M & Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Medical Electron Microscopy*. 2001;34:29-40. https://doi.org/10.1007/s007950100002
6. Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, Kim BS, Lee SJ & Kim DW. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Archives of dermatological research*. 2008; 300(6):311-316. https://doi.org/10.1007/s00403-008-0854-1
7. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol*. 2011;4(165): 865-873. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10436.x
8. Носачева О.А., Торшхоева Р.М., Намазова-Баранова Л.С. Современные методы лечения угревой болезни у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(5):23-30.
Nosachyova OA, Torshkhoeva RM, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK. Modern cosmetic product for acne therapy in children. *Pediatric Pharmacology*. 2013;10(5):23-30. (In Russ.). https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.828
9. Walker N, Lewis-Jones MS. Quality of life and acne in Scottish adolescent schoolchildren: use of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) and the Cardiff Acne Disability Index (CADI). *J Eur Acad Dermatol*. 2005;20:45-50. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01344.x
10. Санакоева Э.Г., Масюкова С.А., Ильина И.В., Введенская Э.В., Плиева Д.В., Алиева П.М., Мамашва Г.Д. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;16(6):37-42.
Sanakoeva EG, Masyukova SA, Ilyina IV, et al. Modern therapy of acne and acneform dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013; 16(6):37-42. (In Russ.).
11. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:59-69. https://doi.org/10.2147/ccid.s137794
12. Bagatin E, Freitas THP, Rivitti-Machado MC, Machado MC, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MAD. Adult female acne: a guide to clinical practice. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2019;94(1):62-75. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198203
13. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, Chen M, Goh CL, Chan YH & Seng LF. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Dermato-Venereologica*. 2007;87(2):135-139. https://doi.org/10.2340/00015555-0231
14. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Д., Вольф К. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. под общ. ред. Потекаева Н.Н. и Львова А.Н. Т. 2. 2-е изд. 2016; 1146-2335;1268.
Lowell A Goldsmith, Stephen I Katz, Barbara A Gilchrest, Amy S Paller, David J Leffell, Klaus Wolff. *Fitzpatrick's Dermatology General Medicine*. McGraw-Hill Companies, 2012; 1268. (In Russ).
15. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004; 22:360-366. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.03.004
16. Böhm M, Schiller M, Ständer S, Seltmann H, Li Z, Brzoska T... Luger TA. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002;118(3):533-539. https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01704.x
17. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp Dermatol*. 2002;11:241-247. https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2002.110307.x
18. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen WC, Young M, Oeff M, Bornstein SR. (Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(10):7148-7153. https://doi.org/10.1073/pnas.102180999
19. He L, Wu WJ, Yang JK, Cheng H, Zuo XB, Lai W... Zhang YP. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nature Communications*. 2014;5:2870. https://doi.org/10.1038/ncomms3870

20. Navarini A, Simpson M, Weale M, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun*. 2014;5:4020. https://doi.org/10.1038/ncomms5020
21. Misery L, Wolkenstein P, Amici JM, Maghia R, Brenaut E, Cazeau C, Taïeb C. Consequences of acne on stress, fatigue, sleep disorders and sexual activity: A population-based study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2015; 95(4):485-488. https://doi.org/10.2340/00015555-1998
22. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: Changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Archives of Dermatology*. 2003;139(7):897-900. https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.897
23. Лев Н.С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000;2:19-23. Lev NS. Neuropeptides and other neurohumoral regulators in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2000;2:19-23. (In Russ.).
24. Орлова Е.А., Кандрашкина Ю.А., Костина Е.М. Нейроиммунные взаимодействия в патогенезе атопического дерматита: современное состояние проблемы. *Фарматека*. 2021;8:27-33. Orlova, EA, Kandrashkina, YA, Kostina, EM. Neuroimmune Interactions in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current State of the Problem. *Pharmateca*. 2021;8:27-33. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.27-33
25. Кубанова А.А., Смольянникова В.А., Чикин В.В., Карамова А.Э. Нейротрофины и нейропептиды как медиаторы воспаления при хронических дерматозах. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;90(6):57-61. Kubanova, AA, Smolyannikova, VA, Chikin, VV, Karamova, AE. Neurotrophins and neuropeptides as inflammatory mediators in care of chronic dermatosis. *Vesnik Dermatologii I Venerologii*. 2014;90(6):57-61. (In Russ.). https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-6-57-61
26. Орлова Е.А. Участие нейрогенного воспаления в патогенезе хронической психогенной крапивницы. *Практическая медицина*. 2012;6(61): 51-55. Orlova EA, Molotilov BA. Participation of neurogenic inflammation in the pathogenesis of chronic psychogenic urticaria. *Practical medicine*. 2012; 6(61):51-55. (In Russ.).
27. Лепейко Ю.Б., Невзорова В.А., Гилифанов Е.А., Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Изменение активности нейрокининовой системы в слизистой оболочке верхних дыхательных путей крыс при моделировании хронического табакокурения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015;35(1):19-27. Lepeiko YuB, Nevzorova VA, Gilifanov EA, Pavlush DG, Dyuyzen IV. Changes in the activity of the neurokinin system in the mucous membrane of the upper respiratory tract of rats during the simulation of chronic tobacco smoking. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35(1):19-27. (In Russ.).
28. Malhotra R. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(2):175-182. https://doi.org/10.4103/0972-2327.182302
29. Geppetti P, Rossi E, Chiarugi A, Benemei S. Antidromic vasodilatation and the migraine mechanism. *J Headache Pain*. 2012;13(2):103-111. https://doi.org/10.1007/s10194-011-0408-3
30. Antiga E, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolinl V, Caproni M & Fabbri, Psoriasis of immune-mediated chronic inflammatory skin disease. Giornale Italiano *Di Dermatologia e Venereologia*. 2015;150:247-254.
31. Куц Л.В. Значение сигнально-рецепторных ноцицептивных связей при псориазе. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2013;3(50):47-51. Kuts LV. Signal-receptor nociceptive connections in psoriasis. *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology*. 2013;3(50):47-51. (In Russ.).
32. Кучер А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(2):171-181. Kucher AN. Neurogenic inflammation: biochemical markers, genetic control and diseases. Bulletin of Siberian Medicine [Internet]. *Siberian State Medical University*. 2020;19(2):171-181. (In Russ.). https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-171-181
33. Peters EM, Ericson ME, Hosoi J, Seiffert K, Hordinsky MK, Ansel JC, Paus R, Scholzen TE. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(9): 937-1947. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700429
34. Rosa AC, Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2013;170(1):38-45. https://doi.org/10.1111/bph.12266
35. Rossi R, Johansson O. Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview. *Eur J Dermatol*. 1998;8(5): 299-306. PMID: 9683879.
36. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int*. 2008;101(3):2-6. https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07493.x
37. Ganceviciene R, Marciukaitiene I, Graziene V, et al. *The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. Demato-Endocrinology 1.3*. 2009;170-176. https://doi.org/10.4161/derm.1.3.8496
38. Alesci S, Bornstein SR. Neuroimmunoregulation of androgens in the adrenal gland and the skin. *Horm Res*. 2000;54:281-286. https://doi.org/10.1159/000053272
39. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol*. 2005;4:143-152. https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2005.0285a.x
40. Clayton RW, Langan EA, Ansell DM, de Vos IJHM, Göbel K, Schneider MR, Picardo M, Lim X, van Steensel MAM and Paus R. Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. *Biol Rev*. 2020;95:592-624. https://doi.org/10.1111/brv.12579
41. Zhang M, Qureshi AA, Hunter DJ & Han J. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Human genetics*. 2014; 133(3):259-264. https://doi.org/10.1007/s00439-013-1374-4
42. Foreman JC. Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide effect on mast cells and in Human skin. *Jnternatjonal. Archives of Allergi and Applid Jmmunologi*. 1997;82(3/4):366-371. https://doi.org/10.1159/000234229
43. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, et al. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2008;160:345-252. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08959.x
44. Roosterman Dirk, Tobias Goerge, Stefan W Schneider, Nigel W Bunnett and Martin Steinhoff. Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunoendocrine Organ. *Physiological Reviews*. 2006;86.4:1309-1379, 40-42. https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2005
45. Böhm M, Wolff I, Scholzen TE, Robinson SJ, Healy E, Luger TA, Schwarz T & Schwarz A. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone protects from ultraviolet radiation-induced apoptosis and DNA damage. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(7):5795-5802. https://doi.org/10.1074/jbc.M406334200

Поступила в редакцию 08.10.2021
Received 08.10.2021
Принята к печати 19.09.2022
Accepted 19.09.2022