

# Механизмы нейрогуморальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов при сахарном диабете

© Артемова Е.В.<sup>1</sup>, Горбачева А.М.<sup>2</sup>, Галстян Г.Р.<sup>1</sup>, Токмакова А.Ю.<sup>1</sup>, Гаврилова С.А.<sup>2</sup>, Дедов И.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва

*Сочетанное поражение нервной системы, сосудистого русла и системы микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом определяет специфику течения репаративного процесса, что обуславливает хронизацию раневых дефектов и в значительной степени снижает как качество жизни пациента, так и увеличивает финансовые затраты на оказание медицинской помощи данной категории больных. Успешный репаративный процесс невозможен без последовательно сменяющихся друг друга фаз: воспаления, пролиферации и заживления. Кератиноциты являются основным клеточным компонентом эпидермиса, осуществляющим барьерную функцию, играют важную роль в репаративном процессе и, как показывают данные последних исследований, способны секретировать многие стероидные гормоны de novo. Повреждение целостности кожного покрова приводит к активации кератиноцитов, запускает каскад реакций, способствующих изменению фенотипа клеток эпидермиса, и приводит к их миграции и пролиферации, что происходит параллельно с изменениями способности к адгезии и конфигурации цитоскелета. Открытым остается вопрос, каким образом нарушается регуляция клеточного цикла кератиноцитов при воздействии гипергликемии и как изменяется метаболизм нервных медиаторов на различных стадиях физиологической репарации. Понимание этих процессов позволит создать необходимую научную базу для поиска и создания новых мишеней для фармакотерапии.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет; кератиноциты; хронические раны; синдром диабетической стопы; нервная регуляция; адренорецепторы; холинорецепторы

## Neurohumoral mechanisms of keratinocytes regulation in diabetes mellitus

Ekaterina V. Artemova<sup>1</sup>, Anna M. Gorbacheva<sup>2</sup>, Gagik R. Galstyan<sup>1</sup>, Alla Y. Tokmakova<sup>1</sup>, Svetlana A. Gavrilova<sup>2</sup>, Ivan I. Dedov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

*The extent of damage to the nervous, vascular and microcirculatory systems in diabetic patients determine the regulation of physiological events that lead to the formation of chronic wounds, reduction of patient quality of life and increase of the financial value of medical care. Successful physiological repair is impossible without the successive phases of inflammation, proliferation and wound healing. Keratinocytes are the major cellular barrier components of the epidermis. These cells play an important role in physiological repair, as suggested by recent research, with many cells able to secrete steroid hormones de novo. Damage to the integrity of the skin leads to keratinocyte activation, triggering a cascade of reactions that contribute to changes in epidermal cell phenotype and lead to their proliferation and migration, analogous to changes in cellular adhesion and configuration of the cytoskeleton. An open question remains as to how the keratinocyte cell cycle, which is altered under conditions of hyperglycemia, and neurotransmitter metabolism during different stages of physiological repair are regulated. Understanding these processes will provide a scientific basis for the development of new targets for pharmacotherapies.*

**Keywords:** diabetes mellitus; keratinocytes; chronic wounds; diabetic foot; neuroregulation; adrenoceptors; cholinoreceptors

**И**стория изучения нервной регуляции клеточного цикла и процессов репарации ткани берет начало в дерматологии и базируется на исследованиях патогенеза кожных заболеваний, таких как атопический дерматит, экзема, псориаз [1], а также злокачественных новообразований кожи [2].

Кератиноциты являются основным клеточным компонентом эпидермиса, осуществляющим барьер-

ную функцию, играют важную роль в репаративном процессе и, как показывают данные последних исследований, способны секретировать многие стероидные гормоны de novo [3, 4]. Повреждение целостности кожного покрова приводит к активации кератиноцитов, запускает каскад реакций, способствующих изменению фенотипа клеток эпидермиса, приводит к их миграции и пролиферации, что происходит параллельно с изме-

нениями способности к адгезии и конфигурации цитоскелета [5, 6].

Исследования коллектива авторов показывают, что морфологические отличия хронических от острых ран характеризуются гиперпролиферацией эпидермиса. Как правило, эпидермис хронической раны утолщен и представлен гиперпролиферативными, митотически активными клетками, расположенными в супрабазальных (дифференцированных) слоях. Кроме того, характерным отличием хронических ран является наличие гиперкератоза – патологического утолщения рогового слоя эпидермиса и паракератоза, морфологической особенностью которого является наличие в роговом слое клеток, содержащих ядра, и отсутствие зернистого слоя. Кератиноциты хронической раны сохраняют способность к пролиферации, однако утрачивают способность к миграции в раневое ложе, что препятствует успешному заживлению раневого дефекта. Наличие паракератоза свидетельствует также о нарушении процесса дифференцировки в верхних слоях эпидермиса [7]. В настоящее время выяснены далеко не все механизмы нормальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов и его нарушений при формировании хронических ран, в частности, при сахарном диабете (СД). В данном обзоре литературы рассмотрены механизмы нейрогуморальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов в процессе эпителизации.

Периферическая нервная система играет важную роль в развитии воспалительного ответа в тканях путем регуляции активности местной иммунной системы. По данным литературы (экспериментальные исследования), эфферентное звено парасимпатической нервной системы оказывает «противовоспалительное» действие путем влияния на различные подтипы рецепторов к ацетилхолину (nAChR), находящихся на поверхности иммунокомпетентных клеток, модулируя тем самым их активность. Активация  $\alpha 7nAChR$  подавляет продукцию провоспалительных цитокинов путем снижения транслокации ядерного фактора NF- $\kappa B$  [8, 9, 10]. Повреждение целостности тканей, травма приводят к выбросу провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , и IL-1 $\beta$  из активированных иммунных клеток. Поскольку автономная нервная система регулирует активность иммунокомпетентных клеток и их участие в воспалительном ответе, нормальный репаративный процесс напрямую зависит от морфофункционального состояния тонких немиелинизированных нервов. Высвобождение основных нейромедиаторов и нейропептидов начинается с первых секунд после повреждения целостности кожного покрова, когда вазоактивные вещества начинают выделяться из чувствительных нервных волокон [11, 12]. Нейропептиды осуществляют местную иммуномодуляцию, так же как оказывают влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток-мишеней, задействованных в заживлении ран [13].

В настоящее время активно исследуются нейрогуморальные влияния на клеточный цикл кератиноцитов в острых ранах, проводятся эксперименты по внедре-

нию некоторых терапевтических подходов, основанных на полученных данных. Известно, что в дифференцировке кератиноцитов нервные регуляторные влияния играют важную роль. Так, активация  $\alpha 7nAChR$  на кератиноцитах приводит к синтезу внеклеточного матрикса эпидермиса и активирует транскрипцию многих генов, отвечающих за дифференцировку [14]. Также на миграцию и пролиферацию кератиноцитов могут влиять пути, запускаемые путем активации бета-адренорецепторов с поверхности клетки. Активированному фенотипу свойственны характерные изменения цитоскелета и рецепторов клеточной поверхности, необходимые для успешной реэпителизации. Экспрессия кератина K6 и K16 способствует реорганизации кератиновых филаментов в клетках, образующих край раны, дальнейшему изменению citoархитектоники клетки, что позволяет кератиноцитам мигрировать в раневое ложе и заполнить дефект [15].

Таким образом, изучение нервной и гуморальной регуляции процессов репарации тканей открывает перспективы новых терапевтических подходов в лечении пациентов с хроническими ранами.

## Физиология раневого процесса

Раны – это нарушение целостности кожных покровов и слизистых оболочек с возможным одновременным повреждением глубже лежащих тканей и органов. Их можно классифицировать по многим признакам: причинам возникновения, виду травмирующего агента, наличию в ране микрофлоры, отношению раны к естественным полостям организма, воздействию дополнительных повреждающих факторов и т.д.

При повреждении целостности кожного покрова в ране начинается распад белков, анаэробный гликолиз с накоплением патологических продуктов обмена – гистамина, серотонина, кининов, молочной и пировиноградной кислот, углекислоты и других токсических веществ, развивается ацидоз тканей [16]. Известно, что свеженанесенная асептическая рана имеет щелочную реакцию среды, гнойная – кислую (pH < 7), а хронические раны характеризуются сдвигом pH в сторону алкалоза (pH > 7). Оптимальная активность фибробластов была обнаружена при pH от 6,9 до 7,8, а эпителиоцитов, напротив, в кислой среде (pH < 7,0) [17]. Происходящие патологические изменения приводят к вазодилатации, возникают гиперемия и отек окружающих тканей, лейкоциты мигрируют из сосудов в поврежденные ткани раны. Набухание клеточных коллоидов приводит к разрыву клеточных мембран и вторичной гибели клеток, наблюдается и нарастает ферментативный протеолиз лейкоцитов и других клеток (протеазами, лизоцимом, липазой, а также ферментами микробного происхождения). Протеолитические ферменты ускоряют процесс распада белков некротизированных клеток до пептидов и аминокислот, способствуя лизису некротических тканей и очищению раны [16].

В течении раневого процесса различают три фазы: воспаления, пролиферации и заживления. Первая фаза,

воспаление, приводит к отторжению омертвевших участков тканей, их удалению и очищению раны. Преобладает отек тканей, экссудация, миграция в ткани и в экссудат лейкоцитов, которые, инфильтрируя ткани вокруг зоны некроза, формируют лейкоцитарный вал, отграничивающий рану от окружающих неповрежденных тканей. Ведущую роль на этом этапе играют тромбоциты: они стабилизируют состояние свежей раны путем образования тромбов, они же активируют компоненты компонента и секретируют цитокины, которые, в свою очередь, привлекают в очаг поражения нейтрофилы и другие клетки [18]. Нейтрофилы очищают раневое ложе от детрита, секретируя протеолитические ферменты (матриксные металлопротеиназы (MMPs), эластазу, катепсин G), антимикробные пептиды, активные формы кислорода и цитокины. В этом также участвуют тучные клетки, лейкоциты и макрофаги, которые фагоцитируют бактерии и омертвевшие ткани. Также важно отметить, что продуцируемые кератиноцитами, нейтрофилами и макрофагами в ответ на микробную стимуляцию Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors) и антимикробные пептиды (AMPs), такие как  $\beta$ -дефенсины, кателицидины и др., ускоряют заживление ран, стимулируют миграцию кератиноцитов, их пролиферацию и продукцию хемо- и цитокинов [19]. Важным звеном регуляции на этом этапе является холинергическая регуляция, подавляющая витамин-D-опосредованный синтез CAMP и провоспалительный каскад [20]. Таким образом, становится ясно, что в течении раневого процесса важную роль играет состояние общего и местного иммунитета и его нейрогуморальная регуляция.

В фазе пролиферации, которая в норме наступает на 2–3-и сутки, на фоне продолжающегося некролиза и очищения, раны начинаются пролиферативные процессы с образованием сосудов и грануляционной ткани. На этой стадии важнейшую роль играют макрофаги, которые индуцируют миграцию фибробластов, синтез коллагена и ангиогенез [18]. Макрофаги на этой стадии секретируют множество цитокинов и ростовых факторов, таких как TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IGF-1, PDGF, VEGF, TGF $\alpha$ , TGF $\beta$  и CSF1 [19]. Вновь образующиеся капилляры растут от дна раны к ее поверхности, вскоре они загибаются в виде петли и продолжают расти в обратном направлении, т.е. в глубь формирующихся грануляций. Фибробласты формируют коллагеновые волокна из поступающих в клетки аминокислот. Также они синтезируют мукополисахариды (гиалуроновая, хондроитинсерная кислоты, глюкозамин) [16]. Именно в этот период наблюдается максимальная экспрессия в ране таких маркеров пролиферативной активности, как СК-14 (экспрессируется во всех слоях эпидермиса, его количество линейно связано с уровнем дифференцировки клеток и нарастает по направлению от рогового слоя к базальному) и Ki-67 (ядерный белок, является высокоселективным маркером пролиферативной активности).

На поверхности грануляционной ткани формируется гнойно-фибринозный экссудат, состоящий

из погибших лейкоцитов и поверхностного слоя грануляций. Продолжается накопление коллагеновых волокон и формируемых эластоцитами эластических волокон. Эти образования выполняют также защитную функцию по отношению к ране, препятствуя проникновению в глубь тканей микробов. Продолжается вторая фаза раневого процесса 2–4 недели.

Третья фаза — эпителизация и рубцевание раны характеризуется запустеванием сосудов в грануляционной ткани, уменьшением числа фибробластов, увеличением количества коллагеновых и эластических волокон и их реорганизацией. Одновременно происходит эпителизация: в этом участвует множество различных факторов роста, таких как PDGF, IGF, EGF и др. [18]. Вновь образовавшийся эпителиальный покров не содержит волосных фолликулов, сальных и потовых желез. Образование нервных волокон в ране происходит в течение 6 месяцев и более. Такой процесс заживления свойственен всем ранам, отличаются лишь темпы заживления. В этом отношении различают заживление первичным натяжением, вторичным натяжением и под струпом. Первичным натяжением заживают обычно линейные (резаные, послеоперационные) раны, особенно, если края их соединены швами. Такие раны быстро склеиваются тонкой фибриновой пленкой. Формирующиеся новые капилляры прорастают на противоположную сторону раны, как бы прошивая ее стенки. Небольшая раневая щель быстро заполняется грануляционной тканью, коллагеновыми и эластическими волокнами с формированием тонкого линейного рубца и быстрой эпителизацией [16].

Заживление вторичным натяжением наблюдается в случаях, когда края и стенки раны не соприкасаются друг с другом, отстоят на некоторое расстояние. Заживление проходит те же стадии, но более длительно, пока рана не выполнится грануляциями с последующей эпителизацией и рубцеванием, рубец при этом более широкий и массивный.

## Патогенетические аспекты формирования хронических ран

В настоящее время хронические раны являются актуальной проблемой для медицины всего мира. В социальном плане они представляют собой значительную проблему, так как, помимо длительных госпитализаций, необходимости частого применения антибиотиков, хронического болевого синдрома, требующего регулярного приема анальгетиков, такие раны нередко приводят к инвалидизирующим ампутациям [19].

Несмотря на актуальность проблемы, единого определения хронической раны не существует до сих пор, поскольку патофизиологические механизмы развития хронических ран различны. Современные классификации основаны только на критерии времени: хронической считается рана, существующая более 8 недель [21].

Важнейшим фактором, способствующим хронизации раны, является ее бактериальная обсемененность.

Согласно данным некоторых исследователей, в среднем, в язвах встречается от 1,6 до 4,4<sup>13-16</sup> микроорганизмов. Также было показано, что в 86% язв, которые клинически не проявляют признаков инфицирования, обнаруживается более одного вида бактерий. Выделяют четыре стадии взаимодействия бактерий с хронической раной: контаминация, колонизация, критическая колонизация и инфекция. Самой важной является третья стадия, стадия критической колонизации, на которой число бактерий в ране становится достаточно большим, что препятствует ее заживлению. При этом клинические критерии инфицирования различаются. Рассмотрим те, которые касаются непосредственно синдрома диабетической стопы (СДС). Так, согласно «The Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care», рану считают инфицированной при наличии нагноения или наличия двух и более признаков воспаления и системной воспалительной реакции (перифокальной гиперемии, лейкоцитоза, системной гипертермии и т.д.). По данным бактериологического посева раневого отделяемого, в хронических ранах встречаются как энтеро-, стафило-, энтерококки, так и представители семейства *Pseudomonas* и многие другие. В 75% случаев, по данным ПЦР-анализа, встречаются коринебактерии. Естественно, что бактерии модифицируют естественный иммунный ответ и влияют на течение репарации тканей [22]. Кроме того, наличие некротических тканей и детрита в хронической ране создает идеальную среду для формирования очень устойчивых микробных биопленок [23, 24]. Такие биопленки представляют собой прочную ассоциацию бактериальных клеток и колоний с окружающим их матриксом. Наличие же такой «естественной» среды делает бактерии практически невосприимчивыми к антимикробному иммунитету [25]. Прогрессирующая демиелинизация и аксонопатия при длительном воздействии гипергликемии снижают местный иммунный статус в ответ на микробную инвазию, что характеризует низкий регенераторный потенциал существующей годами нейропатической раны.

Что же в хронической ране мешает протеканию нормального воспалительного ответа и препятствует заживлению? Во-первых, пришедшие в рану нейтрофилы и макрофаги являются постоянным источником протеаз, что приводит к деградации компонентов матрикса и ростовых факторов (таких как эпидермальный, тромбоцитарный фактор роста и др.). Во-вторых, лейкоциты, которые являются источником активных форм кислорода, делают окислительный потенциал среды крайне высоким, обуславливая тем самым процессы перекисного окисления [25].

В-третьих, фагоцитарная, хемотаксическая и бактерицидная функции лейкоцитов в хронической ране оказываются сниженными, что может быть обусловлено интеграцией бактерий с не клеточным матриксом. В результате рана становится еще более уязвимой для инфекции. Почему же так происходит и не срабатывает описанный выше механизм синтеза MMPs через Toll-like рецепторы (TLR)? Было показано, что экспрессия некоторых подтипов TLR (1, 2, 4, 6, 7, 8 и 13) связана с на-

рушенной репарацией. В некоторых типах хронических ран в принципе отсутствуют важнейшие AMPs (например, кателицидин при хронических венозных язвах нижних конечностей). В то же время, непосредственные причины и механизмы взаимодействия бактериальной флоры с местным иммунитетом остаются неизученными [19, 25].

Важно сделать акцент на том, что хронические раны при СДС, помимо вышеуказанного, характеризуются дефектным ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса [26], нарушением миграции кератиноцитов в раневую зону и, как следствие, процесса реэпителизации. Как было описано выше, морфологические отличия хронических ран от здоровой кожи характеризуются гиперпролиферацией эпидермиса. Кератиноциты хронической раны сохраняют способность к пролиферации, однако утрачивают способность к миграции в раневое ложе, что препятствует успешному заживлению раневого дефекта [27]. Одной из возможных причин этого, помимо вышеуказанных, некоторые авторы считают ингибирование апоптоза среди фибробластов и кератиноцитов. Раневые дефекты у больных с СДС считаются «замершими», в одних случаях на фазе воспаления, в других – пролиферации. Существует мнение, что в подобных случаях происходит чрезмерная экспрессия фибронектина и тромбоспондина, что приводит к клеточной дисфункции и дизрегуляции [28].

Без сомнения, в здоровой коже нервная, эндокринная и местная иммунная системы находятся в тесной взаимосвязи, обеспечивая адекватный ответ на повреждение и микробную инвазию. При сахарном диабете вследствие воздействия хронической гипергликемии в процесс повреждения вовлекается как периферическая нервная система, так и система микроциркуляции, нарушается местный иммунный статус.

## Кератиноциты и раневой процесс

Кератиноциты являются важнейшими клетками покровной системы человека. Они образуют сложный комплекс клеток, выполняющих барьерную функцию и защищающих организм от физических, механических и химических воздействий, а также от бактерий, вирусов, грибов и паразитов. Эпидермальный барьер формируется кератиноцитами в ходе их дифференцировки, которая протекает в три этапа. Первый этап – замещение внутриклеточных органелл компактным протеиноподобным цитоскелетом, второй – формирование кросс-сшивок между белками по периферии клетки, что помогает создать корнифицированный «клеточный конверт», и третий – связывание отдельных кератиноцитов в многоклеточную, функционально пассивную структуру [29].

## Дифференцировка кератиноцитов

Стволовые клетки располагаются в базальном слое эпидермиса и в основании волосяных фоллику-

лов. Проходя через асимметричное деление, они дают начало тем клеткам, которые не обладают пролиферативной активностью и сразу вступают на путь терминальной дифференцировки. В процессе отделения от базальной мембраны и достижения супрабазального слоя происходит изменение экспрессии различных генов под влиянием p63 и других транскрипционных факторов. Такие клетки, помимо кератинов K5 и K14, синтезируемых пролиферирующими кератиноцитами, начинают синтезировать кератины K1 и K10. Затем, в процессе дифференцировки, экспрессия генного кластера, называемого «эпидермальным комплексом дифференцировки» (EDC), приводит к синтезу белков инволюкрина и лорикрина. Они сшиваются белками из семейства трансглутаминаз (TGase). TGase1, как главный фермент этого семейства, локализуется на клеточной мембране и участвует в создании структуры, называемой «корнифицированным конвертом». Филлагрин, также закодированный в EDC, является главным компонентом кератогиалиновых гранул, по которым зернистый слой и получил свое название. После дефосфорилирования и протеолиза профиллагрина филлагрин распространяется по клетке и вызывает агрегацию промежуточных филаментов кератина. Механическая прочность рогового слоя обеспечивается за счет «корнифицированных конвертов», состоящих в основном из кератинов [29].

Предполагается, что определенную роль в стимуляции роста и делении эпидермальных стволовых клеток играет ростовой фактор кератиноцитов (KGF). Он обнаруживается, в основном, в дерме и в небольших количествах в эпидермисе и оказывает паракринное влияние на интактную и, особенно, поврежденную кожу. Необходимо отметить, что у мышей с генотипом KGF-рецептор-/- наблюдалось значительное замедление эпителизации ран. В то же время у мышей с генотипом KGF-/- реэпителизация протекает без особенностей, что позволяет предположить наличие других активирующих лигандов у KGF-рецепторов. Самым подходящим кандидатом на роль такого лиганда является FGF-10, связывающийся с KGF-рецептором с высокой аффинностью. FGF-10 также обнаруживается и в поврежденной коже, однако его количество остается неизменным. Возможно, это объясняется тем, что при неизменном суммарном количестве FGF-10 возрастает доля его биоактивных молекул. Были продемонстрированы и многочисленные эффекты KGF, реализуемые через его влияние на экспрессию различных генов. Так, KGF стимулирует пролиферацию кератиноцитов посредством с-тус, белка некадгериновой системы клеточной адгезии CHL-1 и активина, стимулирует формирование грануляционной ткани с помощью VEGF, стимулируя ангиогенез, через стимуляцию глутатионпероксидазы и ферментов, восстанавливающих ДНК, стимулирует защитные механизмы в кератиноцитах и, наконец, через стромелизин-2 стимулирует миграцию кератиноцитов. Становится очевидно, что пути, запускаемые KGF, очень важны при заживлении ран [30].

### NF-κB

Процесс дифференцировки кератиноцитов *in vivo* происходит после отделения клетки от базальной мембраны. Сигнал дифференцировки в этом случае поступает от свободных бета-1-интегринов. В то же время, такие интегрин могут индуцировать апоптотическую гибель клетки. Было показано, что NF-κB, транскрипционный фактор, обеспечивающий устойчивость к апоптозу, при дифференцировке клетки активируется и транслоцируется в ядро. NF-κB – это комплекс, сформированный путем гомо- и гетеродимеризации белков семейства NF-κB, таких как p50, p52, RelA (p65), RelB и c-Rel. Множество триггеров активируют сигнальные пути, сходящиеся в точке активации IκB-киназного (IKK) комплекса, состоящего из IKK1 и IKK2 каталитических субъединиц и регуляторной единицы NEMO (также известной, как IKKγ). IKK комплекс фосфорилирует ингибиторные IκB белки NF-κB, отправляя их по пути протеосомальной деградации. Это приводит к активации NF-κB, собственно к транслокации NF-κB и его транскрипционной активности. Проапоптотическим антагонистом NF-κB в этом случае выступает белок семейства TNF (TNFR1). Имеются предположения о наличии NF-κB-зависимого сигнального пути, подавляющего TNFR1-зависимую активацию JNK, что приводит к эпидермальной гиперпролиферации. Суммируя все вышесказанное, можно констатировать, что NF-κB в коже предотвращает TNFR1-зависимый путь апоптоза и воспаления, что позволяет реализовать процессы кератинизации и формирования эпидермального барьера. В то же время, до сих пор не ясно, связан ли эффект NF-κB с антиапоптотическим эффектом альфа-катенина в супрабазальных клетках [29].

### FOXO1

Недавно был обнаружен транскрипционный фактор FOXO1, который, по мнению исследователей, оказывает значительное влияние на дифференцировку кератиноцитов и реэпителизацию ран, регулируя экспрессию TGF-β и защищая клетки от окислительного стресса. В отсутствие FOXO1 уровень повреждения клеток возрастает, снижается интенсивность миграции и пролиферации кератиноцитов в ране, а также возрастает количество апоптотических клеток, что суммарно приводит к нарушению реэпителизации [31].

### TIG3

Тазаретон-индуцируемый ген 3 (TIG3) – белковый опухолевый супрессор. В эпидермисе он обнаруживается в дифференцированных, супрабазальных слоях и регулирует терминальные этапы дифференцировки. Он активирует трансглутаминазу 1 на клеточной мембране, а значит, обеспечивает формирование «корнифицированного конверта» и ингибирует разделение центромер в митозе, чем нарушает функцию микротрубочек. Это дает основания считать TIG3 одним из ключевых генов в регуляции дифференцировки кератиноцитов.

В течение последних лет стало ясно, что некроз может быть таким же контролируемым процессом, как

апоптоз, поэтому такой некроз называют некроптозом. Он реализуется через активацию киназ RIPK1 и RIPK3, являющихся проапоптотическими ферментами. Обычно активность этих киназ регулируется комплексом FADD/каспаза-8, связываясь с которым, киназы инактивируются. У мышей с Fadd<sup>-/-</sup> или Casp8<sup>-/-</sup> генотипом после рождения в коже наблюдается повышенное число гибнущих клеток, развивается воспаление, нарушение кожного барьера, что в конечном итоге приводит к их гибели.

## Нервные регуляторные влияния

Важную роль в дифференцировке кератиноцитов играют нервные регуляторные влияния. Так, активация  $\alpha 7nAChR$  на кератиноцитах приводит к синтезу внеклеточного матрикса эпидермиса и активирует транскрипцию многих генов, отвечающих за дифференцировку [20]. На миграцию и пролиферацию кератиноцитов могут влиять пути, запускаемые бета-адренорецепторами. Стимуляция бета-2-адренорецепторов приводит, с одной стороны, к активации кальциевого каскада, приводящего к снижению направленной миграции кератиноцитов в ране, с другой стороны – к фосфорилированию и инактивации ERK-киназы, что снижает скорость миграции и замедляет эпителизацию [32, 33].

### Катехоламинергическая система

#### $\beta$ -адренорецепторы

Направленная миграция кератиноцитов крайне важна для реэпителизации раны и контролируется многими факторами. Одним из путей регуляции являются  $\beta$ -адренорецепторы ( $\beta aR$ ).

$\beta aR$  – трансмембранные белки, в большом количестве экспрессируемые недифференцированными кератиноцитами кожи человека. Они могут связываться как с  $G_{\alpha s}$ , так и с  $G_{\alpha i}$  субъединицами в разных типах клеток (мембранные белки:  $G_{\alpha s}$  – активируют аденилатциклазу;  $G_{\alpha i}$  – ингибируют аденилатциклазу), как повышая, так и понижая уровень циклического аденозинмонофосфата (СAMP). Ранее считалось, что катехоламины (агонисты адренорецепторов) синтезируются только в надпочечниках и пресинаптических симпатических нервных окончаниях. В настоящее время известно, что многие клетки, например, иммунные клетки и кератиноциты, также способны синтезировать катехоламины самостоятельно [6]. Возможно, катехоламины являются своеобразным универсальным языком общения между иммунной и нервной системами, позволяя тканям быстро адаптироваться к изменениям в окружающей среде.

В ране кератиноциты способны ориентироваться благодаря так называемому гальванотаксису (своеобразному электрическому компасу, механизм действия которого основан на поступлении в клетку ионов кальция, активации PKA с вовлечением  $\beta 4$ -интегрин и рецептора EGF).  $\beta 2aR$  могут влиять на этот электрический «компас»:  $\beta 2$ -агонисты снижают гальванотаксис, а антагонисты, наоборот, повышают. Схожие результаты показаны в

работах на крысах *in vivo* и на кератиноцитах человека *ex vivo*. У крыс с дефектом в гене норадреналина наблюдалось замедление реэпителизации ран. Антагонисты  $\beta 2aR$  улучшали заживление ран *ex vivo* в человеческих кератиноцитах, усиливая фосфорилирование промигрантной и промитогенной ERK кератиноцитов, что приводило к усилению их пролиферации и миграции.

Некоторые воздействия, такие как ультрафиолетовое излучение и высокие температуры, приводят к повышению экспрессии  $\beta 2aR$  и СAMP в кератиноцитах. В то же время, в эксперименте на монослойной культуре кератиноцитов было показано, что в ответ на нанесение раны (повреждения по типу царапины) в клетках снижается плотность  $\beta 2$ -адренорецепторов в течение первого часа, но к 6 часу после повреждения возвращается к нормальным значениям (при этом добавление тимолола – адреноблокатора – препятствует этим колебаниям). Механические повреждения также снижают аффинность адренорецепторов к их лигандам и синтез катехоламинов самими кератиноцитами (за счет снижения количества тирозингидроксилазы и N-метилтрансферазы, необходимых для образования адреналина). В то же время увеличивается содержание внеклеточного норадреналина.

Таким образом, повышенная концентрация внеклеточных катехоламинов за счет воздействия на  $\beta 2$ -адренорецепторы дозозависимо снижает подвижность кератиноцитов. При стимуляции бета-1-адренорецепторов в эксперименте такого эффекта не наблюдалось, в отличие от селективного  $\beta 2$ -агониста ICI-118,551 [34].

Также в ряде исследований было показано, что агонисты  $\beta 2aR$  снижают адгезивную способность нейтрофилов и препятствуют выработке ими активных форм кислорода [35]. Интересно, что такой же эффект наблюдается и при использовании антагонистов  $\beta 2aR$ . Эти парадоксальные данные объясняются особым строением  $\beta 2aR$ , способного к спонтанной активации. Как было показано, агонисты способны активировать рецептор, а антагонисты, связываясь с ним, могут стабилизировать его спонтанно активизировавшееся состояние.

Одним из наиболее важных процессов в репарации тканей является рост новообразованных сосудов – ангиогенез. В ране возникают так называемые латеральные электрические поля, и эндотелиальные клетки, которые мигрируют в направлении электрических полей, секретируют VEGF – важнейший фактор роста сосудов в поврежденной ткани. Он запускает пролиферацию эндотелиальных клеток, их вытягивание и реориентацию в пространстве, трансформацию их морфологической структуры, что в конечном итоге приводит к формированию высокоупорядоченных клеточных линий, составляющих внутренний слой новообразованных сосудов.

Эндотелиальные клетки, как и кератиноциты, способны экспрессировать  $\beta 2aR$ , активация которых снижает проницаемость сосудов и усиливает ангиогенез. Стресс-индуцированная активация  $\beta 2aR$  приводит к ангиогенезу в опухолях, однако новообразованные сосуды получаются неполноценными и неупорядоченными. Аналоги СAMP усиливают ангиогенез у мышей

с диабетом, агонисты  $\beta 2\alpha R$  индуцируют секрецию VEGF макрофагами через cAMP-зависимый механизм. В некоторых исследованиях было показано снижение ангиогенеза при применении  $\beta 2$ -агонистов. Таким образом, активация  $\beta 2\alpha R$  влияет на ангиогенез, однако до конца механизм этих влияний еще не изучен [36].

### D-2 рецепторы

Кератиноциты также имеют дофаминовые D2-рецепторы на своей поверхности. Их стимуляция дофамином дозозависимо повышает продукцию кератиноцитами IL-6 и -8, а антагонистом сульпиридом, наоборот, снижает. Исследователи полагают, что дофаминергическая передача может выступать связующим звеном между клетками эпидермиса и иммунными клетками [35].

### Глутаматергическая передача

На кератиноцитах также экспонированы NMDA-глутаматные рецепторы (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат), чьим эндогенным коагонистом является D-серин, при этом конверсия неактивного l-серина в активный D-серин с помощью серин-рацемазы может осуществляться в самих кератиноцитах. Было показано, что NMDA-рецепторы в коже участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки, а также в формировании эпителиального барьера, однако их роль на настоящий момент до конца не изучена [37].

### Холинергическая система

В кератиноцитах существует и так называемая не-нейрональная холинергическая система. Кератиноциты имеют все необходимые ферменты (холинацетилтрансферазу, ацетилхолинэстеразу) для синтеза, хранения и секреции и инактивации ацетилхолина (АХ), который, в свою очередь, способен связываться с M- и N-холинорецепторами, регулируя миграцию, дифференциацию, пролиферацию и апоптоз клеток. Кератиноцит может синтезировать около  $2 \times 10^{-17}$  моль и секретировать  $7 \times 10^{-19}$  моль АХ в минуту. Более высокие концентрации АХ наблюдаются в верхних слоях кожи, так как большее количество ферментов, разрушающих его, сосредоточено в нижних слоях.

Семейство N-холинорецепторов включает в себя лиганд-связывающие ионотропные рецепторы, состоящие из гомо- или гетеротипичных комбинаций из 9  $\alpha$ -субъединиц (от  $\alpha 2$  до  $\alpha 10$ ) и трех  $\beta$ -субъединиц ( $\beta 2$ – $\beta 4$ ). В зависимости от слоя кератиноциты экспрессируют разные типы субъединиц холинорецепторов.

Особую роль в поддержании барьерной функции эпидермиса и регуляции локального иммунного статуса играет  $\alpha 7nAChR$  подтип. У мышей, имеющих фенотип  $\alpha 7nAChR$  -/-, значительно снижается экспрессия генов, отвечающих за терминальную дифференцировку кератиноцитов (генов профилагрина, цитокератина-1, цитокератина-10). Более того, у таких мышей наблюдается снижение продукции белков внеклеточного матрикса (коллагена-1 $\alpha 1$ , эластин, металлопротеиназы-1).

Также известно, что наблюдающееся при хронических стрессовых воздействиях повышение концентрации АХ в коже коррелирует со снижением сопротивляемости к инфекциям, что наталкивает на мысль о возможности влияния АХ на местный иммунитет. Было показано, что наличие в среде культивирования АХ приводит к 50% снижению продукции cAMP кератиноцитами. В эксперименте с  $\alpha$ -бунгаротоксином (селективным антагонистом  $\alpha 7nAChR$ ) было показано, что при его применении уровень продукции cAMP восстанавливается практически до нормальных значений (тогда как использование агонистов  $\alpha 7nAChR$  продолжало снижать уровень cAMP). Это обуславливало большую устойчивость к *S. aureus* (рост бактерий был ограничен почти на 90% по сравнению с необработанными бунгаротоксином клетками). Отсюда следует, что ацетилхолин значительно снижает антибактериальный ответ кератиноцитов, в основном влияя на концентрацию кателицидина [14].

Помимо наличия на поверхности кератиноцитов рецепторов к медиаторам симпатической и парасимпатической нервной системы, которые регулируют миграцию, пролиферацию и дифференцировку этих клеток, кератиноциты также способны секретировать биогенные амины – катехоламины, ацетилхолин, а также гистамин и каннабиноиды [38, 39].

Ацетилхолин, вырабатываемый ими в ответ на стресс, регулирует возникающий воспалительный ответ. При этом роль кератиноцитов в формировании местного иммунитета остается недостаточно изученной. По данным исследований, АХ оказывает регуляторное иммуносупрессивное действие и вырабатывается с целью ингибирования избыточного воспаления [20].

Несомненно, нервная и местная катехоламинергическая и холинергическая системы оказывают значительное влияние на процесс репарации. Важную роль играют также и нейротрофические факторы, в частности, фактор роста нерва (NGF), нейротрофин-4 (NT-4), нейротропный фактор мозга (BDNF). NGF, например, индуцирует миграцию (но не пролиферацию) фибробластов человека, а у мышей в целом ускоряет процесс репарации.

CGRP индуцирует миграцию и пролиферацию кератиноцитов человека, а также стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов. VIP способен как индуцировать, так и тормозить пролиферацию кератиноцитов, а SP стимулирует синтез ДНК в культуре гладкомышечных клеток и дифференцировку эндотелиоцитов в капилляроподобные структуры [13].

## Заключение

Развитие осложнений СД приводит к значимым социально-экономическим потерям. По данным Международной федерации диабета (IDF), распространенность СД среди взрослого населения планеты (20–79 лет) составляет около 9% или, в абсолютных цифрах, 415 млн человек. По прогнозам экспертов, к 2040 г. их число достигнет 642 млн. Неуклонный рост числа пациентов с СД ставит новые задачи по разработке эффективных

лекарственных средств и форм их доставки, методов своевременного выявления и профилактики развития заболевания. По данным IDF, в России 12,1 млн больных страдают СД, тогда как зарегистрировано всего около 4 млн пациентов [40]. На сегодняшний день осложнения СД являются серьезной медико-социальной проблемой, поскольку приводят к значимым социально-экономическим потерям. Проблема оказания помощи больным с поражениями стоп является одной из самых актуальных, а число ампутаций нижних конечностей в большинстве развитых стран неуклонно растет. Это ведет к увеличению числа инвалидов, высокой смертности лиц с диабетом, существенным образом увеличивает расходы здравоохранения и социального обеспечения.

Диабетическая полинейропатия является одним из наиболее распространенных поздних осложнений СД, а также главной причиной формирования язвенных дефектов стоп [41]. Данные по распространенности нейропатии среди лиц с СД варьируют от 28% до 65%, в зависимости от длительности заболевания и методов диагностики. Начальные признаки повреждения периферической нервной системы обнаруживаются уже у лиц с предиабетом [42].

Сочетанное поражение нервной системы, сосудистого русла и системы микроциркуляции у пациентов с СД определяет специфику течения репаративного процесса, что обуславливает хронизацию раневых дефектов и в значительной степени снижает как качество жизни пациента, так и увеличивает финансовые затраты на оказание медицинской помощи данной категории больных. Успешный репаративный процесс невозможен без последовательно сменяющих друг друга фаз: воспаления, пролиферации и заживления. Продолжительность воспалительного ответа является определяющей в процессе репарации; провоспалительные сигналы играют пусковую роль в каскаде реакций, предшествующих эпителизации, и, если воспаление принимает персистирующий

характер, рана становится хронической. Понимание патогенетических механизмов, происходящих при повреждении ткани у пациентов с СД, лежит в основе разработки оптимальной лечебной стратегии.

Открытым остается вопрос, когда начинает повреждаться периферическая нервная система при СД, какие типы нервных волокон вовлекаются в процесс повреждения первыми и как меняется метаболизм нервных медиаторов на различных стадиях физиологической репарации. Понимание этих процессов позволит разработать необходимую научную базу для создания новых точек приложения лекарственных препаратов как диабетической нейропатии, так и длительно незаживающих ран у пациентов с СД.

## Дополнительная информация

### Финансирование работы

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-10365).

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Артемова Е.В. — поиск и анализ информации в международных базах данных, написание текста публикации; Горбачева А.М. — поиск и анализ информации в международных базах данных, написание текста публикации; Галстян Г.Р. — написание текста публикации, редактирование рукописи; Токмакова А.Ю. — поиск и анализ литературы, посвященной регуляции репарации тканей у пациентов с сахарным диабетом, написание текста, редактирование рукописи; Гаврилова С.А. — написание текста, редактирование рукописи; Дедов И.И. — редактирование рукописи.

## Список литературы | References

- Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol*. 2003;139(11):1479-1488. doi: 10.1001/archderm.139.11.1479
- Noda S, Lammerding-Köppel M, Oetting G, Drews U. Characterization of muscarinic receptors in the human melanoma cell line SK-Mel-28 via calcium mobilization. *Cancer Lett*. 1998;133(1):107-114. doi: 10.1016/s0304-3835(98)00215-8
- Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC. Cutaneous glucocorticosteroidogenesis: securing local homeostasis and the skin integrity. *Exp Dermatol*. 2014;23(6):369-374. doi: 10.1111/exd.12376
- Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, et al. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:107-123. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.006
- Jamora C, DasGupta R, Kocieniewski P, Fuchs E. erratum: Links between signal transduction, transcription and adhesion in epithelial bud development. *Nature*. 2003;424(6951):974-974. doi: 10.1038/nature01893
- Kirfel J, Magin TM, Reichelt J. Keratins: a structural scaffold with emerging functions. *Cellular and Molecular Cell Mol Life Sci*. 2003;60(1):56-71. doi: 10.1007/s000180300004
- Stojadinovic O, Brem H, Vouthounis C, et al. Molecular Pathogenesis of Chronic Wounds. *Am J Pathol*. 2005;167(1):59-69. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62953-7
- Pongratz G, Straub RH. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(2):117-126. doi: 10.1038/nrrheum.2012.181
- Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(4):747-787. doi: 10.1016/j.ecl.2013.06.001
- van Maanen MA, Vervoordelndonk MJ, Tak PP. The cholinergic anti-inflammatory pathway: towards innovative treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(4):229-232. doi: 10.1038/nrrheum.2009.31
- Iwata Y, Akamatsu H, Hasegawa S, et al. The epidermal Integrin beta-1 and p75NTR positive cells proliferating and migrating during wound healing produce various growth factors, while the expression of p75NTR is decreased in patients with chronic skin ulcers. *J Dermatol Sci*. 2013;71(2):122-129. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.006
- Sachs BD, Akassoglou K. Regulation of cAMP by the p75 neurotrophin receptor: insight into drug design of selective phosphodiesterase inhibitors. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 5):1273-1277. doi: 10.1042/BST0351273
- Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev*. 2006;86(4):1309-1379. doi: 10.1152/physrev.00026.2005
- Curtis BJ, Radek KA. Cholinergic regulation of keratinocyte innate immunity and permeability barrier integrity: new perspectives in epidermal immunity and disease. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):28-42. doi: 10.1038/jid.2011.264
- Paladini RD. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J Cell Biol*. 1996;132(3):381-397. doi: 10.1083/jcb.132.3.381

16. Галимов О.В., Туйсин С.Р., Закиев Т.З., и др. Биохимические механизмы заживления ран. // Башкирский химический журнал. – 2008. – Т. 15. – №3 – С. 82-83. [Galimov OV, Tuisin SR, Zakiev TZ, et al. Biochemical mechanisms of wound healing. *Bashkirskiy khimicheskiy zhurnal*. 2008;15(3):82-83. (In Russ)]
17. Фаттахов В.Л., Винник Ю.С., Теплякова О.В., и др. Влияние кислотно-основного состояния среды на течение раневого процесса при сахарном диабете. // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 60. – №6 – С. 35-38. [Fattahov VL, Vinnik US, Teplyakov OV, et al. Acid-base status of medium in wound process in diabetic patients. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2009;60(6):35-36. (In Russ)]
18. Tatsioni A, Balk E, O'Donnell T, Lau J. Usual care in the management of chronic wounds: a review of the recent literature. *J Am Coll Surg*. 2007;205(4):617-624e657. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.032
19. Grice EA, Segre JA. Interaction of the microbiome with the innate immune response in chronic wounds. *Adv Exp Med Biol*. 2012;946:55-68. doi: 10.1007/978-1-4614-0106-3\_4
20. Curtis BJ, Radek KA. Cholinergic regulation of keratinocyte innate immunity and permeability barrier integrity: new perspectives in epidermal immunity and disease. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):28-42. doi: 10.1038/jid.2011.264
21. Dissemont J, Augustin M, Eming SA, et al. Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(7):541-554. doi: 10.1111/ddg.12351
22. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, et al. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(2):143-149. doi: 10.1093/jac/dkh513
23. Ланичева А.Х. Иммуногистохимическая характеристика динамики раневого процесса после механической травмы кожи белых крыс и экспериментальное обоснование перспективных направлений его коррекции // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5. – №3 – С. 100-104. [Lanicheva A.Kh. Immunohistochemical characteristics of the wound process dynamics after a mechanical trauma to the skin of white rats and perspective trends of its correction. *Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana*. 2010;5(3):100-104. (In Russ)]
24. Zhao G, Usui ML, Lippman SI, et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(7):389-399. doi: 10.1089/wound.2012.0381
25. Ganesh K, Sinha M, Mathew-Steiner SS, et al. Chronic Wound Biofilm Model. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(7):382-388. doi: 10.1089/wound.2014.0587
26. Зайцева Е.Л., Дороница Л.П., Молчков Р.В., и др. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика интенсивности репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у лиц с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №4 – С. 72-78. [Zaitseva EL, Doronina LP, Molchikov RV, Voronkova IA, Tokmakova AY. The morphological characteristic of tissue repair in patients with neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):72-78. (In Russ)] doi: 10.14341/DM7587
27. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, et al. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(7):445-464. doi: 10.1089/wound.2013.0473
28. Токмакова А.Ю., Страхова Г.Ю., Арбузова М.И. Особенности хронических ран у больных сахарным диабетом и пути их коррекции // Эндокринная хирургия. – 2007. – Т. 1. – №1 – С. 38-42. [Tokmakova AY, Strakhova GY, Arbusova MI. Osobennosti khronicheskikh ran u bol'nykh sakharnym diabetom i puti ikh korrektsii. *Endocrine Surgery*. 2007;1(1):38-42. (In Russ)] doi: 10.14341/2306-3513-2007-1-38-42
29. Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(12):3471-3480. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.010
30. Beer HD, Gassmann MG, Munz B, et al. Expression and function of keratinocyte growth factor and activin in skin morphogenesis and cutaneous wound repair. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2000;5(1):34-39. doi: 10.1046/j.1087-0024.2000.00009.x
31. Hameedalddeen A, Liu J, Batres A, et al. FOXO1, TGF-beta regulation and wound healing. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):16257-16269. doi: 10.3390/ijms150916257
32. Sivamani RK, Lam ST, Isseroff RR. Beta adrenergic receptors in keratinocytes. *Dermatol Clin*. 2007;25(4):643-653. x. doi: 10.1016/j.det.2007.06.012
33. Papadopoulos MC, Saadoun S, Verkman AS. Aquaporins and cell migration. *Pflugers Arch*. 2008;456(4):693-700. doi: 10.1007/s00424-007-0357-5
34. Sivamani RK, Shi B, Griffiths E, et al. Acute wounding alters the beta2-adrenergic signaling and catecholamine synthetic pathways in keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2258-2266. doi: 10.1038/jid.2014.137
35. Parrado AC, Canellada A, Gentile T, Rey-Roldan EB. Dopamine agonists upregulate IL-6 and IL-8 production in human keratinocytes. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(6):359-366. doi: 10.1159/000342140
36. Pullar CE, Manabat-Hidalgo CG, Bolaji RS, Isseroff RR. beta-Adrenergic receptor modulation of wound repair. *Pharmacol Res*. 2008;58(2):158-164. doi: 10.1016/j.phrs.2008.07.012
37. Inoue R, Yoshihisa Y, Tojo Y, et al. Localization of serine racemase and its role in the skin. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1618-1626. doi: 10.1038/jid.2014.22
38. Grando SA, Pittelkow MR, Schallreuter KU. Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol*. 2006;126(9):1948-1965. doi: 10.1038/sj.jid.5700151
39. Grando SA, Kist DA, Qi M, Dahl MV. Human Keratinocytes Synthesize, Secrete, and Degrade Acetylcholine. *J Invest Dermatol*. 1993;101(1):32-36. doi: 10.1111/1523-1747.ep12358588
40. IDF Diabetes Atlas – 7th Edition. [cited 2015]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
41. Gordoys A, Scuffham P, Shearer A, et al. The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in the U.S. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1790-1795. doi: 10.2337/diacare.26.6.1790
42. Ziegler D, Strom A, Lobmann R, et al. High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT study). *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):998-1002. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.09.008

**Информация об авторах [Authors Info]**

**Артемова Екатерина Викторовна**, н.с. [Ekaterina V. Artemova, MD, research associate]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; <http://orcid.org/0000-0002-2232-4765>; eLibrary SPIN: 4649-0765; e-mail: [profilaktika@bk.ru](mailto:profilaktika@bk.ru).

Горбачева Анна Максимовна, студент [Anna M. Gorbacheva, student]; e-mail: [ann.gorbachewa@yandex.ru](mailto:ann.gorbachewa@yandex.ru). Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: [galstyangagik964@gmail.com](mailto:galstyangagik964@gmail.com). Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н., г.н.с. [Alla Y. Tokmakova, MD, PhD, chief research associate]; eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: [alla-tokmakova@yandex.ru](mailto:alla-tokmakova@yandex.ru). Гаврилова Светлана Анатольевна, к.б.н., доцент [Svetlana A. Gavrilova, PhD in Biology, associate professor]; <http://orcid.org/0000-0002-8776-6062>; eLibrary SPIN: 9212-1137; e-mail: [sgavrilova@mail.ru](mailto:sgavrilova@mail.ru). Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Vice-president of Russian Academy of Sciences]; <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: [dedov@endocrincentr.ru](mailto:dedov@endocrincentr.ru).

**Цитировать:**

Артемова Е.А., Горбачева А.М., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Гаврилова С.А., Дедов И.И. Механизмы нейрогуморальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19. – №5. – С. 366-374. doi: 10.14341/DM8131

**To cite this article:**

Artemova EV, Gorbacheva AM, Galstyan GR, Tokmakova AY, Gavrilova SA, Dedov II. Neurohumoral mechanisms of keratinocytes regulation in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):366-374. doi: 10.14341/DM8131