

Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни

Кучер А.Н.

*Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, Набережная р. Ушайки, 10*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Нейрогенное воспаление представляет собой патологический процесс, в основе которого находятся двунаправленные взаимодействия между клетками нервной и иммунной систем, а также широкий спектр биологически активных веществ.

Цель. На основании научных публикаций и информации, представленной в базах данных, проанализировать маркеры нейрогенного воспаления (биохимические, генетические) и охарактеризовать их вовлеченность в патогенез болезней различных систем органов.

Результаты. Нейрогенное воспаление, протекающее при развитии различных заболеваний (астма, крапивница, атопический дерматит, псориаз, ревматоидный артрит, болевой синдром, интерстициальный цистит, колит и др.), характеризуется общностью этапов и патофизиологически активных веществ. Выделяемые нервными клетками медиаторы (субстанция Р, кокальцигенин, вазоактивный пептид), воздействуя на специфические рецепторы, способствуют дегрануляции тучных клеток с высвобождением комплекса биологически активных веществ (гистамин, триптаза, ростовой фактор нервов и др.), которые активируют воспалительный процесс. Биологически активные вещества и рецепторы, значимые для развития нейрогенного воспаления, находятся под генетическим контролем.

При этом наблюдаются перекрытия спектра заболеваний, для которых доказана значимость в патогенезе нейрогенного воспаления, с одной стороны, и ассоциированность с вариантами генов нейрогенного воспаления – с другой. Это позволяет заключить, что характер течения нейрогенного воспаления будет зависеть не только от этиологических факторов, но и от генетических особенностей ключевых молекул, вовлеченных в процессы нейрогенного воспаления. Общность патогенетических звеньев нейрогенного воспаления (на генетическом и патогенетическом уровнях) при различных патологиях может лежать в основе формирования коморбидных состояний.

Заключение. Понимание биохимических и генетических компонент развития нейрогенного воспаления представляет интерес для профилактики и лечения заболеваний (в том числе и коморбидных), в основе которых лежит данный патологический процесс.

Ключевые слова: нейрогенное воспаление, генетика.

Ключевые слова: системы анализа, антибиотикорезистентность, антимикробные препараты, эпидемиологический надзор.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00.

✉ Кучер Аксана Николаевна, e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Для цитирования: Кучер А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 171–181. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-171-181>.

Neurogenic inflammation: biochemical markers, genetic control and diseases

Kucher A.N.

*Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center
10, Nab. Ushaiki Str., Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

Neurogenic inflammation is a pathological process based on bidirectional interactions between cells of the nervous and immune systems as well as on a wide range of biologically active substances.

Aim. Basing on scientific publications and information provided in databases, to analyze markers of neurogenic inflammation (biochemical, genetic) and characterize their involvement in the pathogenesis of diseases of various organ systems.

Results. Neurogenic inflammation that occurs during the development of various diseases (asthma, urticaria, atopic dermatitis, psoriasis, rheumatoid arthritis, pain syndrome, interstitial cystitis, colitis, etc.) is characterized by common stages and pathophysiologically active substances. Mediators released by nerve cells (substance P, calcitonin gene-related peptide, vasoactive peptide), acting on specific receptors, contribute to mast cell degranulation with the release of a complex of biologically active substances (histamine, tryptase, nerve growth factor, etc.), which activate inflammatory processes. Biologically active substances and receptors significant for the development of neurogenic inflammation are under genetic control. At the same time, there are overlaps of the spectrum of diseases for which importance in the pathogenesis of neurogenic inflammation is proved and an association between variants of neurogenic inflammation genes. This makes it possible to conclude that the course of neurogenic inflammation will depend not only on the etiological factors, but also on the genetic features of key molecules involved in neurogenic inflammation processes. The similarity of the pathogenetic links of neurogenic inflammation (at the genetic and biochemical levels) in various pathologies may underlie the formation of comorbid conditions.

Conclusion. Understanding the biochemical and genetic components of the development of neurogenic inflammation is of interest for prevention and treatment of diseases (including comorbid ones) based on this pathological process.

Key words: neurogenic inflammation, genetics.

Conflict of interest. The author declares that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the government assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-00603-19-00 (Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences).

For citation: Kucher A.N. Neurogenic inflammation: biochemical markers, genetic control and diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 171–181. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-171-181>.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимоотношения между нервной и иммунной системами активно изучаются с точки зрения их вовлеченности в патогенез различных заболеваний, и в этом аспекте особый интерес вызывает нейрогенное воспаление [1, 2]. Под нейрогенным воспалением по-

нимают каскад патогенетически значимых событий вследствие локального высвобождения воспалительных медиаторов из нервных клеток в ответ на неинфекционные стимулы [3–5]. Воздействие определенных раздражителей (аллергенов, химических веществ и др.) на нервные окончания запускает процессы с участием разных типов иммунных клеток, нервных воло-

кон периферической и центральной нервной систем и многочисленных физиологически активных веществ. Доказано, в частности, что при развитии аллергического воспаления нейроны активно взаимодействуют и регулируют функционирование тучных клеток, дендритных клеток, эозинофилов, Th2-клеток и др., причем между разными типами клеток формируются сложные, зачастую двунаправленные взаимосвязи [6, 7]. С нейрогенным воспалением связывают патогенез большого числа заболеваний и (или) симптомов болезней (в том числе астму, крапивницу, контактный дерматит, атопический дерматит, псориаз, ревматоидный артрит, болевой синдром, аутизм, цистит и др.), и их спектр постоянно увеличивается [1, 2, 8–18]. Бронхолегочная система, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система и кожа наиболее хорошо изучены с точки зрения процессов, протекающих при развитии нейрогенного воспаления, так как именно они в первую очередь подвергаются воздействию различных

повреждающих экзогенных агентов. Клинические и экспериментальные данные, накопленные к настоящему времени, свидетельствуют о сходстве этапов нейрогенного воспаления в различных системах органов [6, 11, 19, 20].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

В обобщенном и упрощенном виде развитие нейрогенного воспалительного процесса представлено на рисунке. В ответ на раздражение какими-либо агентами сенсорные нейроны, локализованные в эпителиальном слое кожи, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевой системы, выделяют нейропептиды (субстанцию P – SP, вазоактивный интестинальный пептид – VIP, кокальцигенин – CGRP), которые активируют тучные клетки посредством воздействия на соответствующие рецепторы (NK1, MRGPRX2, VIPR1, CGRP-R).

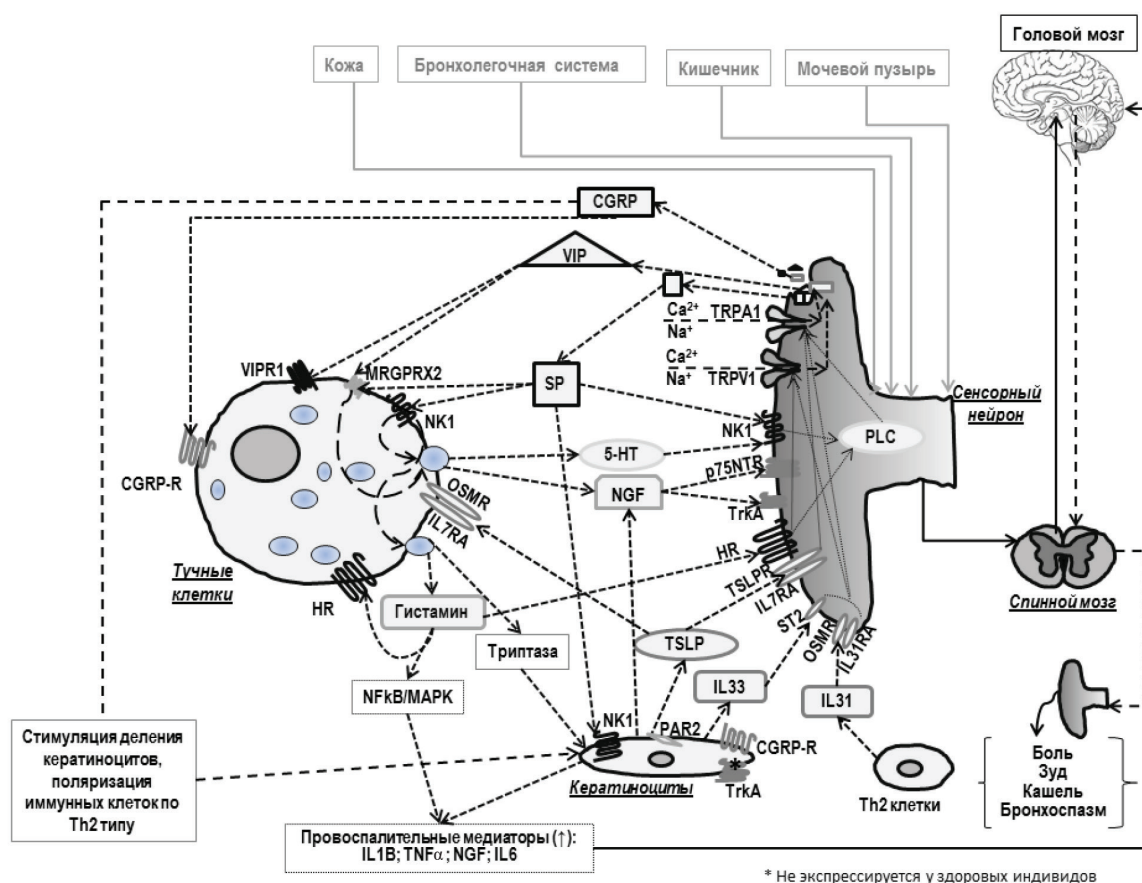


Рисунок. Развитие нейрогенного воспаления (составлено по [6, 21, 22]): SP – субстанция P, NK1 – рецептор для SP; VIP – вазоактивный интестинальный пептид, VIPR1 и MRGPRX2 – рецепторы VIP; CGRP – кокальцигенин, CGRP-R – рецептор кокальцигенина; 5-HT – серотонин, NGF – ростовой фактор нервов, p75NTR и TrkA – рецепторы NGF; TRPV1 и TRPA1 – кальциевые каналы; IL1B, IL6, IL31, IL33 – интерлейкин-1B, -6, -31, -33 соответственно, TNFα – фактор некроза опухоли альфа, TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин; OSMR и IL17RA образуют рецептор для TSLP и IL31; ST2 – рецептор IL33; HR – гистаминовые рецепторы (известны четыре типа гистаминовых рецепторов – H1R, H2R, H3R и H4R), PLC – фосфолипаза C; MAPK – митогенактивированная протеинкиназа, NFκB – ядерный фактор каппа-b.

В результате активации из тучных клеток высвобождаются различные физиологически активные вещества – гистамин, триптаза, серотонин (5-НТ), фактор роста нервов (NGF) и др. Гистамин путем активации метаболического пути NFκB/MAPK способствует стимуляции выработки провоспалительных цитокинов (IL1B, TNFα, NGF, IL6), в результате чего развивается воспалительный процесс. Воздействуя на рецепторы, локализованные на нервных волокнах, гистамин, а также IL31, продуцируемый Th2-клетками, IL33, NGF и TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин), вырабатываемые активированными триптазой кератиноцитами (в случае патологического процесса, затрагивающего кожные покровы, например, аллергии), способны активировать кальциевые каналы TRPV1 и TRPA1.

При активации кальциевых каналов происходит увеличение поступления в клетки ионов кальция, который, в свою очередь, также способствует высвобождению нейропептидов, вследствие этого происходит усиление иммунновоспалительного ответа. В результате наблюдаются такие патологические реакции, как зуд, боль, бронхоспазм, кашель, чихание, спазм кишечника, абдоминальная боль и др., т.е. есть широкий спектр патологических реакций в зависимости от того, в каком органе развивается нейровоспаление. Кроме того, CGRP, выделяемый сенсорными нейронами кожи в ответ на раздражение, не только индуцирует поляризацию иммунных клеток по Th2-пути, но и стимулирует деление кератиноцитов [6].

Обращает на себя внимание то, что одни и те же биологически активные вещества (гистамин, NGF, TSLP) способны активировать разные типы клеток и задействованы в различных патофизиологических процессах, а некоторые из них (гистамин и субстанция P) обладают как паракринным, так и аутокринным механизмами регуляции, что усложняет развитие патологического процесса. В целом вовлеченные в нейровоспаление медиаторы, такие как субстанция P, гистамин и 5-НТ, формируют вокруг кальциевых каналов саморегулируемый цикл, и независимо от того, с какого этапа он начался, даже незначительная активация более чем одного этапа приводит к синергетической активации всего цикла [21]. Это указывает на то, что потенциально нейрогенное воспаление может выступать в качестве значимого компонента патогенеза для широкого спектра заболеваний, вне зависимости от этиологического фактора, если имеет место дисбаланс по синтезу/деградации медиаторов нейровоспаления. Например, патологические процессы по типу нейрогенного воспаления регистрируются как при астме аллергической природы [1], так и при воздействии табачного дыма (в тканях

легких, слизистой оболочки носа и гортани, головного мозга) [4, 23].

Аналогичные (или очень близкие) механизмы развития воспалительного процесса наблюдаются и при других патологиях. В развитие нейродегенеративных процессов (при болезни Альцгеймера, Паркинсона, множественном склерозе) вовлечены такие воспалительные и нейротоксичные медиаторы, как IL1B, IL33, TNFα, субстанция P и др. [20], которые высвобождаются тучными клетками, нейронами и другими типами клеток. Это приводит к повышению концентрации ионов Ca внутри клеток и активации MAPK и ядерного фактора каппа-b (NFκB). Кроме того, при повреждении гематоэнцефалического барьера (вследствие прогрессирования нейродегенеративных заболеваний или по каким-либо другим причинам) иммунные клетки и медиаторы воспаления могут попадать в головной мозг с периферии, что усиливает нейровоспаление и нейродегенеративные процессы при данных заболеваниях.

По мнению И.В. Стагиневой и А.Г. Волкова [24], лишь с точки зрения этиологических факторов оправдано разделение лицевых болевых симптомов при заболеваниях околоносовых пазух на соматические и нейрогенные, тогда как в клиническом проявлении заболеваний патогенетические механизмы неразделимы. Установлена вовлеченность вещества P, гистамина и других значимых для развития нейрогенного воспаления веществ в патофизиологические процессы при ревматоидном артрите [11], психогенной крапивнице [8], риносинусите [13] и лицевой боли при риносинусите [24], церебральной дисфункции при хроническом табакокурении [23], псориазе [10], цистите [18]. Интересно, что гистамин, как одна из ключевых молекул нейрогенного воспаления, может провоцировать развитие не только хорошо известных аллергических патологических реакций кожи (зуд, крапивница) и бронхолегочной системы (заложенность носа, ринорея, бронхоспазм и др.), но и приводит к нарушению работы сердечно-сосудистой и нервной систем (аритмии, анафилаксия, гипотония/гипертония, головокружение, головная боль, мигрень, рвота, возбуждение, регуляция температуры тела и др.), желудочно-кишечного тракта (метеоризм, абдоминальная боль), мочеполовой системы (дисменорея, интерстициальный цистит) и т.д. [3, 25, 26]. С учетом значимости данного амина для развития нейрогенного воспаления, можно предположить, что и для всех этих патологий в определенной степени может быть значим нейрогенный компонент.

Нейрогенное воспаление – это защитная реакция организма в ответ на те или иные экзогенные стимулы. Однако при определенных условиях (длительное

воздействие стимула, дисбаланс в регуляции стимулирующих и ингибирующих нейрогенное воспалительное веществ и др.) может происходить хронизация данного патофизиологического процесса.

АССОЦИАЦИИ ГЕНОВ, ПРОДУКТЫ КОТОРЫХ ВОВЛЕЧЕНЫ В НЕЙРОГЕННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В процессе развития нейрогенного воспаления участвуют многочисленные молекулы различных функциональных классов, структурные и функциональные свойства которых зависят от кодирующих их генов или генов, чьи продукты вовлечены в синтез и деградацию таких биологически активных веществ (в частности, в синтез гистамина, серотонина). Гены нейрогенного воспаления в разной степени изучены с точки зрения ассоциированности с за-

болеваниями и (или) патологическими фенотипами (табл. 1). Наиболее часто привлекали к анализу ген, кодирующий фактор некроза опухоли альфа (*TNF*), и ген интерлейкина 1 β (*IL1B*), единичные сообщения есть в отношении гена триптазы β 2 (*TPSB2*) и гена одного из рецепторов тучных клеток (*MRGPRX2*). Однако уже на данном этапе исследований на основании накопленных данных можно заключить, что, с одной стороны, подавляющее число генов нейрогенного воспаления можно охарактеризовать как высокоплейотропные (причем, индекс плейотропности тем выше, чем более активно изучался ген), с другой – высокий индекс плейотропности генов сочетается с низким индексом специфичности, т.е. варианты гена чаще показывают ассоциации не с заболеванием, а с фенотипами (признаками) и группами болезней.

Таблица 1

Функциональная «нагруженность» генов, продукты которых участвуют в процессах нейрогенного воспаления, по данным базы DisGeNET [27, 28])

Ген	Всего ассоциировано болезней/фенотипов	DPI	DSI	Число ассоциированных SNP
<i>TNF</i>	1 640	0,966	0,263	21
<i>IL1B</i>	1 035	0,931	0,312	15
<i>PTGS2</i>	832	0,897	0,338	24
<i>POMC</i>	557	0,862	0,382	20
<i>NGF</i>	323	0,862	0,426	5
<i>NTRK1</i>	306	0,759	0,443	36
<i>TRPV4</i>	289	0,759	0,519	51
<i>CALCA</i>	274	0,828	0,456	1
<i>TAC1</i>	252	0,793	0,473	–
<i>TRPV1</i>	173	0,724	0,532	5
<i>F2RL1</i>	165	0,724	0,514	1
<i>IL33</i>	164	0,793	0,503	18
<i>NGFR</i>	160	0,724	0,508	2
<i>VIP</i>	152	0,759	0,526	2
<i>DDC</i>	131	0,621	0,554	50
<i>IL7R</i>	121	0,724	0,538	19
<i>TSLP</i>	107	0,690	0,547	9
<i>TACR1</i>	105	0,724	0,559	6
<i>MCAM</i>	85	0,621	0,572	1
<i>TRPA1</i>	74	0,621	0,639	4
<i>APP</i>	71	0,862	0,430	63
<i>PLCG1</i>	62	0,517	0,611	4
<i>VIPR1</i>	56	0,483	0,624	2
<i>IL1RL1</i>	54	0,586	0,616	38
<i>PNOC</i>	52	0,414	0,672	–
<i>HRH1</i>	45	0,414	0,685	2
<i>CRLF2</i>	43	0,483	0,639	2
<i>IL31RA</i>	42	0,517	0,645	4
<i>HDC</i>	39	0,517	0,639	6
<i>OSMR</i>	38	0,448	0,648	8
<i>HRH3</i>	37	0,345	0,648	2

Окончание табл. 1

Ген	Всего ассоциировано болезней/фенотипов	DPI	DSI	Число ассоциированных SNP
<i>AMN</i>	36	0,517	0,701	19
<i>HRH2</i>	32	0,310	0,663	–
<i>HRH4</i>	32	0,379	0,676	8
<i>VIPR2</i>	31	0,483	0,667	2
<i>CIRBP</i>	30	0,448	0,663	–
<i>TPH2</i>	28	0,552	0,562	28
<i>IL31</i>	23	0,276	0,727	1
<i>CALCRL</i>	21	0,517	0,707	2
<i>MRGPRX1</i>	21	0,483	0,752	–
<i>TPSAB1</i>	15	0,345	0,762	–
<i>TPSD1</i>	11	0,276	0,799	–
<i>TPSG1</i>	11	0,276	0,773	–
<i>TPSB2</i>	2	0,103	1,0	–
<i>MRGPRX2</i>	1	0,069	1,0	–

Примечание. DPI – индекс плейотропности: чем он выше, тем к большему числу разных классов болезней (MeSH) относятся ассоциированные патологии; DSI – индекс специфичности болезни (признака): чем больше показатель, тем с меньшим числом болезней ассоциирован ген, варьирует от 0,25 до 1; SNP – однонуклеотидный полиморфизм.

Можно предположить, что в данном случае гены нейрогенного воспаления чаще выступают в качестве генетического фона, определяющего ответ на тот или иной экзогенный стимул (этиологический фактор), а не являются основными причинными факторами развития болезни. Например, варианты гена *TAC1* (кодирует субстанцию P) ассоциированы с широким спектром заболеваний и фенотипов (депрессивное расстройство, психическая депрессия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперреактивность бронхов, гиперемия, цирроз, колит, боль, зуд, тактильная аллодиния, воспаление, гипералгезия (вторичная), невралгия, фиброз, гипотония, брадикардия, аллергические реакции, отек и др.), некоторые из этих заболеваний ассоциированы также с вариантами гена *TACR1*, кодирующего рецептор субстанции P (в том числе гипералгезия, психическая депрессия, брадикардия, тактильная аллодиния, колит и др.) [27, 28]. Это согласуется с патогенетической значимостью белков, кодируемых данными генами, в универсальном нейрогенном компоненте патогенеза широкого спектра болезней различных систем органов.

Спектр заболеваний, для которых значимым с патогенетической точки зрения может оказаться нейрогенное воспаление, шире, чем это признано в настоящее время, косвенным подтверждением чего являются данные ассоциативных исследований. Гены нейрогенного воспаления избыточно представлены среди генов, ассоциированных с заболеваниями различных систем органов (т.е. они регистрируются чаще, чем этого следовало бы ожидать при случайном выявлении ассоциаций соответствующих болезней с данными генами) (табл. 2). С учетом

функциональной значимости генов нейрогенного воспаления, ожидаемым является, что они оказались избыточно представлены среди ассоциированных с такими заболеваниями/признаками, как гипералгезия, отек, воспаление и боль, зуд, астма, атопический дерматит, а также психоневрологические нарушения. Кроме того, гены данного патологического процесса избыточно представлены среди генов, ассоциированных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипотония, гипертония, атеросклероз, брадикардия и т.д.), желудочно-кишечного тракта (колит), мочеполовой системы (гломерулонефрит, альбуминурия, цистит) и др.

Например, согласно базе DisGeNET [27, 28], с гипотонией установлены ассоциации с вариантами генов *DDC*, *HRH1*, *IL1B*, *PNOC*, *POMC*, *TAC1*, *TNF*, *VIP* (для восьми из 82 ассоциаций с данной патологией достигнутый уровень значимости с поправкой на множественность сравнения составил $FDR = 1,27 \times 10^{-6}$, см. табл. 2), с гипертонией – *CALCA*, *HRH3*, *IL1B*, *POMC*, *PTGS2*, *NACR1*, *TNF* (для семи из 302 $FDR = 0,029$), с атеросклерозом – *HRH1*, *PTGS2*, *TNF*, *TRPV1* (для четырех из 59 $FDR = 0,0164$), с гломерулонефритом – *IL1B*, *NGF*, *POMC*, *TNF* (для четырех из 40 $FDR = 0,004$), с колитом – *IL1B*, *PTGS2*, *TNF* (для трех из 40 $FDR = 0,031$) и т.д. В целом эти ассоциации, с одной стороны, легко объяснимы с учетом значимости воспаления в развитии вышеуказанных заболеваний, с другой – поддержку нейрогенного воспаления как одного из патогенетически значимых процессов при данных патологиях обеспечивают клинические и экспериментальные исследования [2, 29 и др.].

Таблица 2

Результаты анализа обогащения для генов, продукты которых вовлечены в нейrogenное воспаление					
Заболевание/признак	Расчетные параметры*				
	<i>N</i>	<i>E</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>FDR</i>
Гипералгезия	80	0,349	34,36	$4,44 \times 10^{-16}$	$1,14 \times 10^{-12}$
Отек	69	0,301	26,56	$4,25 \times 10^{-10}$	$7,25 \times 10^{-7}$
Гиперреактивность бронхов	12	0,052	95,44	$9,42 \times 10^{-10}$	$1,02 \times 10^{-6}$
Воспаление	114	0,498	18,08	$1,00 \times 10^{-9}$	$1,02 \times 10^{-6}$
Боль	79	0,344	23,20	$1,28 \times 10^{-9}$	$1,01 \times 10^{-6}$
Гипотония	82	0,358	22,35	$1,74 \times 10^{-9}$	$1,27 \times 10^{-6}$
Зуд	59	0,258	27,18	$4,96 \times 10^{-9}$	$3,17 \times 10^{-6}$
Амнезия	17	0,074	67,378	$7,24 \times 10^{-9}$	$4,12 \times 10^{-6}$
Психическая депрессия	260	1,135	9,69	$8,37 \times 10^{-8}$	$4,28 \times 10^{-6}$
Артрит, экспериментальный	40	0,175	34,36	$1,60 \times 10^{-8}$	$7,42 \times 10^{-6}$
Биполярное расстройство	516	2,253	5,77	$1,39 \times 10^{-7}$	$5,93 \times 10^{-5}$
Депрессивное расстройство	413	1,803	6,100	$9,37 \times 10^{-7}$	$3,69 \times 10^{-4}$
Синдром отмены	53	0,231	21,61	$3,00 \times 10^{-6}$	0,0011
Астма	99	0,432	13,88	$3,86 \times 10^{-6}$	0,0013
Гломерулонефрит	34	0,149	26,95	$1,31 \times 10^{-5}$	0,0041
Расстройство настроения	187	0,816	8,57	$1,14 \times 10^{-5}$	0,0041
Лихорадка	127	0,554	10,82	$1,63 \times 10^{-5}$	0,0044
Невралгия тройничного нерва	12	0,052	57,26	$1,65 \times 10^{-5}$	0,0044
Дерматит, атопический	37	0,161	24,76	$1,85 \times 10^{-5}$	0,0047
Гиперемия	13	0,057	52,86	$2,14 \times 10^{-5}$	0,0052
Расстройство памяти	40	0,175	22,91	$2,53 \times 10^{-5}$	0,0059
Невралгия	14	0,061	49,08	$2,71 \times 10^{-5}$	0,0060
Множественный склероз	42	0,183	21,81	$3,08 \times 10^{-5}$	0,0066
Язва желудка	18	0,0795	38,18	$6,00 \times 10^{-5}$	0,0123
Шизофрения	1 041	4,54	3,08	$7,06 \times 10^{-5}$	0,0139
Некроз	53	0,231	17,88	$7,79 \times 10^{-5}$	0,0148
Травма легких	20	0,087	34,36	$8,33 \times 10^{-5}$	0,015
Нарушение мозгового кровообращения	57	0,276	14,49	$1,53 \times 10^{-4}$	$9,46 \times 10^{-3}$
Гиперактивный мочевой пузырь / Цистит / Наследственные сенсорно-вегетативные невропатии / Язвенная болезнь и остеомиелит, приводящие к аутоампутации / Карбункулы / Синдром истощения при вирусе иммунодефицита человека**	4	0,017	114,53	$1,11 \times 10^{-4}$	0,016
Клиническая депрессия	262	1,144	6,12	$1,19 \times 10^{-4}$	0,016
Атеросклероз	59	0,258	15,53	$1,19 \times 10^{-4}$	0,016
Дегенеративные болезни нервной системы	120	0,524	9,54	$1,61 \times 10^{-4}$	0,022
Альбинурия	25	0,109	27,49	$1,66 \times 10^{-4}$	0,022
Наследственная сенсорная вегетативная невропатия, тип 5 / Отсутствие болевой чувствительности / Полимиозит**	5	0,022	91,62	$1,84 \times 10^{-4}$	0,022
Нарушения процесса обучения	29	0,127	23,70	$2,60 \times 10^{-4}$	0,029
Врожденная нечувствительность к боли / Нарушение сна / Инфекции / Остеопороз в постменопаузе / Дерматомиозит / Экстравакция диагностических и лечебных материалов**	6	0,026	76,35	$2,76 \times 10^{-4}$	0,029
Гипертоническая болезнь	302	1,319	5,31	$2,85 \times 10^{-4}$	0,029
Когнитивные нарушения	30	0,131	22,91	$2,88 \times 10^{-4}$	0,029
Колит	31	0,135	22,17	$3,18 \times 10^{-4}$	0,031
Карцинома, переходноклеточная	33	0,144	20,82	$3,83 \times 10^{-4}$	0,037
Астма, профессиональная	7	0,031	65,44	$3,85 \times 10^{-4}$	0,037
Брадикардия	36	0,157	19,09	$4,97 \times 10^{-4}$	0,045
Обыкновенная мигрень / Плеврит / Кожный лейшманиоз**	8	0,035	57,26	$5,12 \times 10^{-4}$	0,045
Новообразования щитовидной железы	37	0,162	18,57	$5,40 \times 10^{-4}$	0,047
Пневмония	89	0,389	10,29	$5,80 \times 10^{-4}$	0,0495

Примечание. *N* – общее число известных генов, ассоциированных с данным заболеванием (признаком); *E* – ожидаемое число ассоциированных генов для данного заболевания/признака из тестируемых; *R* – избыточная представленность генов в тестируемой панели по сравнению с ожидаемым числом (обогащение); *p* – достигнутый уровень значимости при оценке обогащения; *FDR* – уровень значимости с поправкой по методу Бенджамини – Хохберга.

* анализ обогащения проведен по WebGestalt [30, 31] с использованием метода Overrepresentation Enrichment Analysis, для категории «Заболевания» – по DisGeNET [27, 28].

** приведены болезни с одинаковыми расчетными показателями, но которые могут быть ассоциированы с разными генами.

Приведенные в базе DisGeNET [27, 28] данные об ассоциированности генов с заболеваниями имеют разную доказательную базу, но для 18 их них установлены высокозначимые связи (табл. 3). Варианты генов нейрогенного воспаления не только предрасполагали к развитию заболеваний многофакторной природы, но и выступали в качестве причины моногенных болезней. Среди заболеваний с доказанной вовлеченностью в их патогенез генов нейрогенного воспаления широкий спектр нейropsychических

нарушений (сосудистая деменция, семейная вегетативная дисфункция, интеллектуальная недееспособность и др.), астма, мигрень, эндокринные расстройства (ожирение), нарушение чувствительности к боли, иммунные нарушения и т.д. Конечно, не для всех приведенных в табл. 2 и 3 заболеваний нейрогенное воспаление является единственным механизмом патогенеза, но можно ожидать, что данный компонент может быть как минимум модифицирующим фактором развития и течения болезни.

Таблица 3

Заболевания, для которых доказана патогенетическая значимость вовлеченных в нейрогенное воспаление генов	
Ген	Заболевание
<i>TNF</i>	Предрасположенность к астме {600807/AD}, церебральной малярии {611162}, мигрени без ауры {157300/AD}, сосудистой деменции ^s , септическому шоку ^s
<i>IL1B</i>	Семейная болезнь Меньера (L); риск рака желудка после инфекции <i>H. pylori</i> {137215/AD}
<i>PTGS2</i>	Семейная болезнь Меньера (L)
<i>POMC</i>	Ожирение, надпочечниковая недостаточность и рыжие волосы из-за дефицита POMC {609734/AR}; предрасположенность к ожирению с ранним началом {601665/Mu, AR, AD}
<i>NGF</i>	Интеллектуальная недееспособность* (S); болевое расстройство (S); болезнь Шарко–Мари–Туа (S); семейная вегетативная дисфункция (S); наследственная невропатия, сенсорная и вегетативная, тип V {608654/AR}
<i>NTRK1</i>	Интеллектуальная недееспособность* (S); болевое расстройство (S); болезнь Шарко – Мари – Туа (S); семейная вегетативная дисфункция (S); врожденная нечувствительность к боли с анги-дрозом {256800/AR}; семейный медулярный рак щитовидной железы {155240/AD}
<i>TRPV4</i>	Болезнь Шарко – Мари – Туа (S); артрогрипоз (S); интеллектуальная недееспособность* (M); синдром Клейна – Левина (L)
<i>DDC</i>	Интеллектуальная недееспособность* (S); недостаточность декарбоксилазы ароматических аминокислот {608643/AR}
<i>IL7R</i>	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, тип T–B+NK+ {608971/AR}
<i>TRPA1</i>	Болевое расстройство (S); семейный эпизодический болевой синдром, 1 {615040/AD}
<i>APP</i>	Синдром периодической лихорадки (L); болезнь Альцгеймера 1, семейная {104300/AD}; церебральная амилоидная ангиопатия, голландский, итальянский, айова, фламандский, арктический варианты {605714/AD}
<i>CRLF2</i>	Интеллектуальная недееспособность* (L)
<i>IL31RA</i>	Синдром периодической лихорадки (L); первичный амилоидоз кожи, 2 {613955/AD}
<i>HDC</i>	Предрасположенность к синдрому Туретта {37580/AD}
<i>OSMR</i>	Синдром периодической лихорадки (S); первичный амилоидоз кожи, 1 {105250/AD}
<i>AMN</i>	Врожденная анемия (S), цитопения** (S); мегалобластная анемия-1, норвежский тип {261100/AR}
<i>TPH2</i>	Интеллектуальная недееспособность* (S); предрасположенность к синдрому дефицита внимания и гиперактивности, 7 {613003}; к униполярной депрессии {608516}
<i>TPSAB1</i>	Синдром Элерса – Данлоса (L)

Примечание. Уровень доказательности ассоциированности гена с патологией по ClinGen и Genomics England (взято из DisGeNET [27, 28]) приведен в круглых скобках: S – сильная связь; M – умеренная связь; L – слабая связь; в фигурных скобках представлены номер из OMIM/тип наследования (AD – аутосомно-доминантный; AR – аутосомно-рецессивный, Mu – мутационная природа) [32].

* отмечены группы патологий, ** фенотип; ^s номер фенотипа в OMIM не указан.

Помимо структурных вариантов генов, на характер течения нейрогенного воспаления могут влиять эпигенетические механизмы, которые в свою очередь могут зависеть от средовых факторов. Так, между роженицами с преэклампсией и нормально протекающей беременностью установлены различия по уровню метилирования генов нейрогенного воспаления (*POMC*, *CALCA*) в лейкоцитах крови [33], что может определять и различия по уровню экспрессии данных генов. Согласно информации, представленной в DisGeNET [27, 28], варианты этих

двух генов также ассоциированы с гипертонической болезнью, что показано в подавляющем большинстве выполненных ассоциативных исследований.

КОМОРБИДНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ СО ЗНАЧИМОЙ КОМПОНЕНТОЙ НЕЙРОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ

Общность генетической и, соответственно, биохимической составляющей нейрогенного воспаления для различных патологий предполагает возможность формирования коморбидности (полиморбидно-

сти). Наибольшее число клинических исследований было выполнено по изучению коморбидности между аллергическими и психоневрологическими заболеваниями (см. обзор [34]). Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что не только аллергические заболевания увеличивают вероятность коморбидности с психоневрологическими заболеваниями, но наблюдается и обратная ситуация – у пациентов с психоневрологическими нарушениями выше риск развития аллергических патологий.

Известны и другие примеры коморбидности. Так, показано, что при бронхиальной астме часто наблюдается обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта (в слизистой оболочке желудка при обострении бронхиальной астмы регистрируется увеличение числа клеток, активных на гистамин) [35]. При депрессии выявляют дисрегуляцию в ферментативном продуцировании и деградации катехоламинов, нейротрансмиттеров (в том числе и гистамина), гормонов и иммунологических белков, причем между этими молекулами регистрируются циклические взаимодействия, когда увеличение или уменьшение одного показателя может приводить к стимулирующему или ингибирующему действию для других [22], что хорошо согласуется с моделью нейрогенного воспаления с участием гистамина (см. рис.).

Установлено также, что повышение уровня воспалительных маркеров в тканях головного мозга может приводить к изменению системного иммунного ответа на периферии [36]. В исследованиях на животных показано, что хронический стресс приводит к увеличению экспрессии генов *IL1B* и *TAC1* в лейкоцитах крови, а также к нарушению функционирования легочной системы [37]. При коморбидности различных заболеваний (например, аллергических и психоневрологических) общность патофизиологических механизмов поддерживается не только сходством механизмов нейрогенного воспаления, но и данными генетических исследований, выполненных с использованием как кандидатного подхода [38], так и полногеномных ассоциативных исследований [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, общность патофизиологических процессов развития нейрогенного воспаления и генетические особенности индивидов по полиморфным вариантам генов нейрогенного воспаления могут лежать в основе формирования коморбидных состояний, таких как аллергические заболевания, проявляющиеся на уровне различных систем органов (бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта и др.), и психоневрологические заболевания.

Можно предположить, что развитие нейрогенного воспаления в одном органе, в случае его хронизации, может увеличить риск развития коморбидных воспалительных заболеваний других систем органов. Этому могут способствовать перенос гистамина, субстанции P и других ключевых медиаторов развития нейрогенного воспаления (в том числе и через гематоэнцефалический барьер в случае его повреждения), а также некоторые средовые факторы с однонаправленным неблагоприятным эффектом (например, избыточное поступление в организм гистамина с продуктами питания), особенно при генетических особенностях индивидов, благоприятствующих развитию нейрогенного воспаления.

В связи с вышесказанным представляется актуальным выявление тех заболеваний, в патогенезе которых существенная роль принадлежит нейрогенному воспалению. Установление общности и специфичности патофизиологических процессов нейрогенного воспаления на биохимическом и генетическом уровнях при развитии патологических состояний различных систем органов имеет важное значение для понимания закономерностей формирования болезней и, соответственно, для их профилактики и определения тактики лечения пациентов, в том числе и с коморбидными состояниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nassenstein C., Krasteva-Christ G., Renz H. New aspects of neuroinflammation and neuroimmune crosstalk in the airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142 (5): 1415–1422. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.011.
2. Tanaka S., Okusa M.D. AKI and the neuroimmune axis. *Semin. Nephrol.* 2019; 39 (1): 85–95. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.008.
3. Rosa A.C., Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 170 (1): 38–45. DOI: 10.1111/bph.12266.
4. 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.
5. Li M., Fan X., Ji L., Fan Y., Xu L. Exacerbating effects of trimellitic anhydride in ovalbumin-induced asthmatic mice and the gene and protein expressions of TRPA1, TRPV1, TRPV2 in lung tissue. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 69: 159–168. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.01.038.
6. Voisin T., Bouvier A., Chiu I.M. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics. *Int. Immunol.* 2017; 29 (6): 247–261. DOI: 10.1093/intimm/dxx040.
7. Galdiero M.R., Varricchi G., Seaf M., Marone G., Levi-Schaffer F., Marone G. Bidirectional mast cell-eosinophil interac-

- tions in inflammatory disorders and cancer. *Front. Med. (Lausanne)*. 2017; 4: 103. DOI: 10.3389/fmed.2017.00103.
8. Орлова Е.А., Молотилов Б.А. Участие нейрогенного воспаления в патогенезе хронической психогенной крапивницы. *Практическая медицина*. 2012; 6 (61): 51–55.
 9. Чумасов Е.И., Майстренко Н.А., Коржевский Д.Э., Петрова Е.С., Довганюк В.С., Прядко А.С., Бойко И.Ю. Особенности нейроиммунных межклеточных взаимоотношений в поджелудочной железе при хроническом панкреатите. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013; 3 (43): 135–139.
 10. Куц Л.В. Значение сигнально-рецепторных ноцицептивных связей при псориазе. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2013; 3 (50): 47–51.
 11. Okamura Y., Mishima S., Kashiwakura J.I., Sasaki-Sakamoto T., Toyoshima S., Kuroda K., Saito S., Tokuhashi Y., Okayama Y. The dual regulation of substance P-mediated inflammation via human synovial mast cells in rheumatoid arthritis. *Allergol. Int.* 2017; 66: S9–20. DOI: 10.1016/j.alit.2017.03.002.
 12. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A.L., Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11 (2): e56. DOI: 10.3390/ph11020056.
 13. Павлуш Д.Г., Павлуш Е.Н., Матвеева Н.Ю., Калининко С.Г., Дюйзен И.В. Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения. *Медицина*. 2018; 6 (2): 69–78. DOI: 10.29234/2308-9113-2018-6-2-69-78.
 14. Godinho-Silva C., Cardoso F., Veiga-Fernandes H. Neuro-immune cell units: a new paradigm in physiology. *Annu. Rev. Immunol.* 2019; 37: 19–46. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042718-041812.
 15. Delvalle N.M., Dharshika C., Morales-Soto W., Fried D.E., Gaudette L., Gulbransen B.D. Communication between enteric neurons, glia, and nociceptors underlies the effects of tachykinins on neuroinflammation. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 6 (3): 321–344. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.05.009.
 16. Green D.P., Limjunyawong N., Gour N., Pundir P., Dong X. A mast-cell-specific receptor mediates nurogenic inflammation and pain. *Neuron*. 2019; 101 (3): 412–420. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.012.
 17. Mehta D., Granstein R.D. Immunoregulatory effects of neuropeptides on endothelial cells: relevance to dermatological disorders. *Dermatology*. 2019; 235 (3): 175186. DOI: 10.1159/000496538.
 18. Rudick C.N., Bryce P.J., Guichelaar L.A., Berry R.E., Klumpp D.J. Mast cell-derived histamine mediates cystitis pain. *PLoS One*. 2008; 3 (5): e2096. DOI: 10.1371/journal.pone.0002096
 19. Smolinska S., Jutel M., Cramer R., Mahony L.O. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014; 69 (3): 273–281. DOI: 10.1111/all.12330.
 20. Kempuraj D., Thangavel R., Natteru P.A., Selvakumar G.P., Saeed D., Zahoor H., Zaheer S., Iyer S.S., Zaheer A. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Spine*. 2016; 1 (1): 1003.
 21. Fischer L., Lavoranti M.I., de Oliveira Borges M., Miksza A.F., Sardi N.F., Martynhak B.J., Tambeli C.H., Parada C.A. TRPA1, substance P, histamine and 5-hydroxytryptamine interact in an interdependent way to induce nociception. *Inflamm. Res.* 2017; 66 (4): 311–322. DOI: 10.1007/s00011-016-1015-1.
 22. Peacock B.N., Scheiderer D.J., Kellermann G.H. Biomolecular aspects of depression: a retrospective analysis. *Compr. Psychiatry*. 2017; 73: 168–180. DOI: 10.1016/j.comppsy.2016.11.002.
 23. Захарчук Н.В., Невзорова В.А., Шуматов В.Б., Шестакова Н.В., Гончар Е.Ю. Субстанция P в механизмах развития церебральной дисфункции при хроническом табакокурении. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016; 2 (64): 62–66.
 24. Стагниева И.В. Роль субстанции P в патогенезе лицевой боли при риносинусите. *Российская ринология*. 2015; 23 (1): 33–35.
 25. Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (5): 1185–1196. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1185
 26. Yuan H., Silberstein S.D. Histamine and migraine. *Headache*. 2018; 58 (1): 184–193. DOI: 10.1111/head.13164.
 27. Gene-disease association data retrieved from DisGeNET. V 6.0. Integrative biomedical informatics group GRIB/IMIM/UPF. URL: <http://www.disgenet.org/>
 28. Piñero J., Bravo À., Queralt-Rosinach N., Gutiérrez-Sacristán A., Deu-Pons J., Centeno E., García-García J., Sanz F., Furlong L.I. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45 (D1): D833–839. DOI: 10.1093/nar/gkw943.
 29. Higuchi S., Tanimoto A., Arima N., Xu H., Murata Y., Hamada T., Makishima K., Sasaguri Y. Effects of histamine and interleukin-4 synthesized in arterial intima on phagocytosis by monocytes/macrophages in relation to atherosclerosis. *FEBS Lett.* 2001; 505 (2): 217–222. DOI: 10.1016/S0014-5793(01)02823-X.
 30. WEB-based GENE SeT AnaLysis Toolkit. Dr. Bing Zhang's Lab at the Baylor College of medicine. URL: <http://www.webgestalt.org/>
 31. Wang J., Vasaikar S., Shi Z., Greer M., Zhang B. WebGestalt 2017: a more comprehensive, powerful, flexible and interactive gene set enrichment analysis toolkit. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45 (W1): W130–137. DOI: 10.1093/nar/gkx356.
 32. An online catalog of human genes and genetic disorders. URL: <http://www.omim.org>
 33. White W.M., Sun Z., Borowski K.S., Brost B.C., Davies N.P., Rose C.H., Garovic V.D. Preeclampsia/eclampsia candidate genes show altered methylation in maternal leukocytes of preeclamptic women at the time of delivery. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35 (3): 394–404. DOI: 10.3109/10641955.2016.1162315.
 34. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П. Гены гистаминового метаболического пути и болезни: коморбидность и клиническая гетерогенность. В сб.: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике; под ред. А.Б. Масленникова. Новосибирск: Академиздат, 2017; 26: 66–89.
 35. Луценко М.Т., Шматок М.И. Морфофункциональная характеристика слизистой желудка у больных с бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2008; 28: 46–50.

36. Gupta P., Sil S., Ghosh R., Ghosh A., Ghosh T. Intracerebroventricular A β -induced neuroinflammation alters peripheral immune responses in rats. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 66 (4): 572–586. DOI: 10.1007/s12031-018-1189-9.
37. Abdelfattah E.M., Karousa M.M., Schutz M.M., Lay D.C. Jr., Marchant-Forde J.N., Eicher S.D. Acute phase cytokines, TAC1, and toll-like receptor4 mRNA expression and health associated with group size in veal calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2015; 164 (3–4): 118–26. DOI: 10.1016/j.vetimm.2015.01.008.
38. Zhang Y., De S., Garne J.R. et al. Systematic analysis, comparison, and integration of disease based human genetic association data and mouse genetic phenotypic information. *BMC Med. Genomics.* 2010; 3: 1. DOI: 10.1186/1755-8794-3-1.
39. Welter D., MacArthur J., Morales J., Burdett T., Hall P., Junkins H., Klemm A., Flicek P., Manolio T., Hindorf L., Parkinson H. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42: D1001–1006. DOI: 10.1093/nar/gkt1229.

Сведения об авторе

Кучер Аксана Николаевна, д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3824-3641.

(✉) **Кучер Аксана Николаевна**, e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Поступила в редакцию 22.03.2019
Подписана в печать 25.12.2019