Перевод на русский язык

Как ультрафиолетовый свет воздействует на мозг и эндокринную систему через кожу — и почему

Andrzej T. Slominski, Michal A. Zmijewski, Przemyslaw M. Plonka, Jerzy P. Szaflarski, Ralf Paus

Оригинальная статья: Endocrinology. 2018;159(5):1992–2007. DOI: 10.1210/en.2017-03230.

Примечание: библиографические источники в конце документа сохранены на языке оригинала и не переводились.

Аффилиации авторов: Университет Алабамы в Бирмингеме; VA Medical Center, Бирмингем; Медицинский университет Гданьска; Ягеллонский университет, Краков; Центр эпилепсии UAB; Университет Манчестера; Медицинская школа Miller Университета Майами.

Аннотация.

Кожа — саморегулирующийся защитный барьерный орган, обладающий сенсорными и интегративными возможностями, которые позволяют противостоять факторам окружающей среды и поддерживать или восстанавливать нарушенный кожный гомеостаз. Эти сложные функции координируются кожной нейроэндокринной системой, которая двунаправленно взаимодействует с центральной нервной, эндокринной и иммунной системами; все они совместно участвуют в поддержании гомеостаза организма. Хотя энергия УФ-излучения сыграла важную роль в возникновении и эволюции жизни, поглощение УФ кожей не только запускает механизмы защиты кожного барьера и регуляции общего гомеостаза, но и способствует развитию патологии кожи, включая рак, старение и аутоиммунные реакции. Эти эффекты являются следствием преобразования электромагнитной энергии УФ в химические, гормональные и нервные сигналы; характер ответа определяется природой хромофоров и тканевыми компартментами, поглощающими конкретные длины волн. УФ-излучение способно активировать локальные нейроэндокринные оси, причём UVB значительно эффективнее UVA. Вырабатываемые локально цитокины, кортикотропин-рилизинг-гормон, уротензины/урокортины, пептиды проопиомеланокортина, энкефалины и другие медиаторы могут поступать в кровоток и оказывать системное действие, включая активацию центральной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, опиоидогенные эффекты и иммуносупрессию — независимо от синтеза витамина D. Аналогичные эффекты наблюдаются после воздействия УФ на глаза и кожу: UVB активирует паравентрикулярное и дугообразное ядра гипоталамуса и очень быстро стимулирует мозг. Таким образом, УФ «касается» мозга и центральной нейроэндокринной системы, помогая перенастраивать гомеостаз организма. Это открывает возможности для терапевтического применения УФ-излучения, например при аутоиммунных и аффективных расстройствах, зависимости и ожирении.

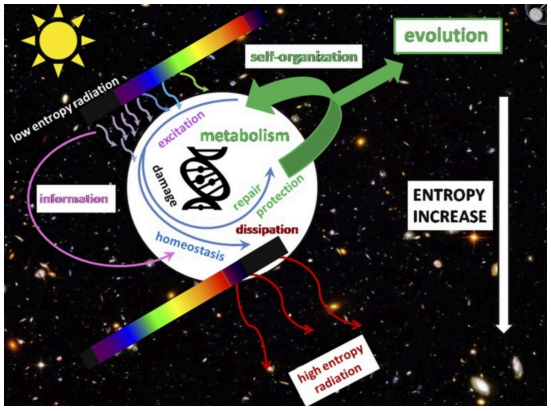
Введение

Сенсорные и интегративные возможности кожи предназначены для контроля кожного и общего гомеостаза (1). Её структура — эпидермис, дерма, дермальный жировой слой и гиподерма (подкожная жировая клетчатка) с придатковыми структурами, иннервацией, сосудистой системой, нейроэндокринной, иммунологической, пигментной и метаболической активностью, а также двунаправленным взаимодействием с микробиомом — обеспечивает главную функцию кожи как саморегулирующегося защитного барьера против в значительной мере враждебной внешней среды (1–3). Поскольку этот важнейший интерфейсный орган также участвует в терморегуляции, запасании энергии и социальной коммуникации (1, 4–8), его сложные функции требуют координации как локальной, так и центральной нейроэндокринной системой (1, 8). Поскольку УФ-свет является одним из ключевых факторов, определяющих жизнь на Земле, а млекопитающие контактируют с УФ преимущественно через кожу и глаза (9), своевременно вновь рассмотреть многочисленные уровни, на которых УФ воздействует через эти два биологических пути не только на физиологию и патологию кожи, но и на организм в целом — далеко за пределами собственно кожных процессов. Хотя благотворное влияние UVB на образование витамина D хорошо известно (10–12) и поэтому здесь рассматривается лишь кратко, настоящий обзор посвящён роли УФ и, в меньшей степени, видимого

света (VIS) в регуляции функций центральной нервной системы (ЦНС), эндокринных желёз и общего гомеостаза организма.

Почему УФ имеет такое значение?

Электромагнитная энергия солнечного излучения, достигающая поверхности Земли, включает инфракрасный диапазон (700 нм–1 мм), видимый свет (400–700 нм) и УФ-излучение (290–400 нм; более короткие волны, включая UVC, фильтруются атмосферой). На уровне поверхности Земли в зените они составляют соответственно 53%, 44% и 3% спектра солнечного излучения (13, 14). Биологически высокоактивный спектр УФ сыграл фундаментальную роль в возникновении жизни на Земле, когда простые органические молекулы использовали его энергию и преобразовывали её в высокоэнергетические химические связи, способствуя усложнению молекулярной организации (15–17) и, возможно, запуску процессов самоорганизации (18) (рис. 1). Важно отметить, что энергия УФ сопоставима с энергией ковалентных связей. Например, для перехода карбонильной группы $n \rightarrow p^*$ (λ = 280 нм) требуется энергия около 4 эВ (примерно 400 кДж/моль). Следовательно, возбуждение молекулы УФ-излучением способно образовать или разорвать ковалентную связь. В биологической системе это также может служить дополнительным источником энергии для клетки, а на ранних этапах биогенеза — возможно, важным или даже единственным источником. При постоянных давлении и объёме это должно приводить к увеличению общей энтальпии системы. Отрицательное изменение свободной энтальпии (свободной энергии Гиббса) является основным условием самопроизвольности термодинамического процесса. Такой процесс мог способствовать повышению внутренней организации системы — её самоорганизации. Поэтому неудивительно, что УФ вместе с видимым светом формировал биологическую эволюцию в соответствии с законами термодинамики и способствовал разнообразию организмов и видов, включая человека (16, 20, 21). Примером является образование витамина D2 из эргостерола, присутствующего у некоторых древнейших форм йцфитопланктонной жизни, и витамина D3 из 7-дегидрохолестерина после расщепления углерод-углеродной связи под действием UVB (22).



(Рис.1) УФ излучение как инициатор и движущая сила биологической эволюции. Согласно второму закону термодинамики, любая самоорганизация должна быть обусловлена необратимым процессом поступления энергии в виде низкоэнтропийного излучения из контейнера с высокой температурой (Солнца) и рассеивания ее в виде высокоэнтропийного излучения в контейнере с низкой температурой (космосе). УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО излучения достаточно, чтобы запустить химические реакции, не зависящие от метаболизма, и повредить клетку. ДНК эффективно рассеивает энергию возбуждения (19) и может хранить генетическую информацию, включающую лишь ограниченное количество мутаций, вызванных ультрафиолетовым излучением. Клетка также получает информацию об ультрафиолетовом излучении, чтобы запустить процессы репарации и фотозащиты, тем самым поддерживая гомеостаз, сохраняя энтальпию и способствуя эволюции. (Фон: телескоп Хаббл, НАСА, https://www.nasa.gov/. Значок ДНК: PngTree, https://pngtree.com/free-icons.)

Электромагнитная энергия солнечного света преобразуется в химическую энергию

Биологически значимый спектр УФ, представляющий собой один из основных стрессовых факторов для кожи, включает UVC (200–280 нм), UVB (280–320 нм) и UVA (320–400 нм) (1, 13, 23, 24). UVC обладает выраженным мутагенным и летальным действием и при облучении искусственными источниками поглощается роговым слоем кожи (24). UVB составляет лишь небольшую долю солнечной энергии, достигающей Земли в виде УФ (около 5% всей УФ-энергии, то есть примерно 0,15% общей солнечной энергии, достигающей поверхности Земли), однако отличается высокой биологической эффективностью. Оно преимущественно поглощается

верхними слоями эпидермиса человека, но также проникает в сосочковый слой дермы (13, 23). UVA проникает глубже, достигая сетчатого слоя дермы, однако примерно в 1000 раз менее эффективно вызывает биологические эффекты, если оценивать их по минимальной эритемной дозе, чем UVB (25, 26). Видимый свет проникает глубоко, достигая гиподермы, но, по-видимому, не вызывает существенного фотоповреждения, возможно из-за относительно слабого поглощения в эпидермисе (9, 13, 23). Энергия фотонов солнечного излучения, достигающего Земли, находится в следующих диапазонах: VIS — 1,65–3,1 эВ; UVA — 3,10–3,94 эВ; UVB — 3,94–4,43 эВ; UVC — 4,43–12,4эВ. Это означает, что величина биологического ответа определяется природой хромофора и квантовой механикой электронного возбуждения.

В этом контексте большинство биологически значимых хромофоров — например, соединения с бензольным кольцом, включая ароматические аминокислоты, биогенные амины и белки, содержащие соответствующие аминокислоты; пиримидины и пурины с их производными в составе или вне состава нуклеиновых кислот; транс-урокановая кислота (UCA), хиноны, мелатонин, индолы, мономеры, полимеры и предшественники меланина, ненасыщенные липиды и 7-дегидрохолестерин — поглощают UVC и UVB, причём спектр поглощения в диапазоне UVC удивительно высок (1, 10, 12, 13, 17, 20, 21, 23, 24, 27–29). Поэтому «подпись» UVC может представлять собой молекулярную запись прошлого, хотя UVB имеет большое значение для эволюции покровных структур, представленных кожей (1). Поглощение UVB хромофорами и последующая структурная трансформация этих молекул с формированием биологически значимых эффектов имеют принципиальное значение (1, 13, 27, 30). В отличие от этого UVA слабо поглощается ДНК и ограниченным набором клеточных хромофоров, включая NADH, восстановленную форму NADP, рибофлавин и порфирины; его фенотипические эффекты в основном являются следствием окислительных изменений в клетках, вызываемых активными формами кислорода (13, 23, 27).

Другим примером является образование оксида азота (NO) из нитрозоглутатиона (31) и фотохимическая реактивность нитроксильного NO_2 (32). Что касается видимого света (VIS), его основной ретинальный хромофор вместе с опсином участвует в фототрансдукции, необходимой для зрения и/или регуляции циркадного ритма (13). Флавины и птерины поглощают более коротковолновую часть VIS и вместе с криптохромами участвуют в фоторецепции и фототрансдукции, а также могут влиять на циркадный ритм (13). Фотогенерация NO из нитрозоглутатиона может вносить вклад в общий гомеостаз организма, поскольку NO в зависимости от дозы и микроокружения способен действовать как парагормональный регулятор, нейромодулятор/нейромедиатор либо фактор окислительного/нитрозативного стресса (33). Что касается светозависимого циркадного ритма, он может включать индукцию защитных механизмов, необходимых для противодействия УФ-индуцированным повреждениям во время дневного облучения, и восстановление нарушенного УФ гомеостаза ночью.

Кожа–мозг: ось демонстрирует выраженную нейроэндокринную активность

Кожа является признанной мишенью для нейроэндокринных сигналов, поступающих с кровотоком (гормоны и нейрогормоны) или через нервные окончания (нейромедиаторы, нейропептиды, нейротрофины). Эти сигналы воздействуют как на резидентные, так и на циркулирующие клетки кожи посредством активации специфических мембранных и/или ядерных рецепторов (8, 34, 35). Примерами классических гормонов и нейромедиаторов, вырабатываемых центральной эндокринной системой и регулирующих функции кожи, являются адренокортикотропный гормон (ACTH), глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны, гормоны щитовидной железы, гормон роста, пролактин, различные нейропептиды, нейромедиаторы и биогенные амины. Фенотипические последствия сигналов, которыми обмениваются эндокринные органы и кожа, а также мозг, спинной мозг и кожа, подробно рассмотрены в ряде обзоров (1, 5, 8, 34–39), поэтому здесь они подробно обсуждаться не будут.

Кожа функционирует как полноценный периферический нейроэндокринный орган

После первоначального признания кожи нейроэндокринным органом, участвующим в локальных стрессовых реакциях, имеющих системные последствия (8, 34), накопилось значительное количество данных, демонстрирующих, что внутри кожи используются те же медиаторы и пути передачи сигнала, что и в центральной нейроэндокринной системе [обзор см.в (1, 4, 34–42)]. Кожа способна

локально синтезировать множество стероидов (35, 42, 43), пептиды, происходящие из проопиомеланокортина (POMC), кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH), урокортины (34, 37), пептиды, происходящие из проэнкефалина (1, 41, 44), эндоканнабиноиды (45), катехоламины (46, 47), серотонин (48), мелатонин (30, 49), тиреотропин-рилизинг-гормон, тиреотропный гормон и гормоны щитовидной железы (50, 51), ацетилхолин (47, 52), окситоцин (53), адипокины (54), пролактин (55), гормон роста (56) и нейротрофины (57, 58). Сложные взаимодействия между этими нейромедиаторами и соответствующими рецепторами в коже млекопитающих обычно следуют центральным регуляторным принципам гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (HPA) оси (59) и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (50, 51, 54), а также системам пролактина (4, 60), стероидогенеза (1, 36, 40, 61), холинергической (52), опиоидной (41), биогенных аминов (47, 48), мелатонина (49, 62) и эндоканнабиноидов (45), включая положительные и отрицательные петли обратной связи (рис. 2). Эти взаимодействия дополняются образованием витамина D и его активацией по каноническим (11, 12) и неканоническим путям (43, 63, 64). Иммунная система кожи двунаправленно взаимодействует с этой распределённой нейроэндокринной системой, используя те же нейроэндокринные медиаторы, цитокины и соответствующие рецепторы, предположительно для защиты локального кожного гомеостаза от внешних стрессоров (1, 4, 8, 37). Высвобождение растворимых нейроэндокринно-иммунных факторов в кровоток может оказывать системные, эндокринные и центральные нервные эффекты. Ярким примером являются вызванные УФ-излучением высвобождение β-эндорфина (1, 65–67) и CRH (66, 68) из кожи, тогда как иммунные клетки, активированные УФ в коже, могут выступать в роли клеточных «вторичных посредников» кожной нейроэндокринно-иммунной системы и влиять на общий гомеостаз организма (рис. 2).

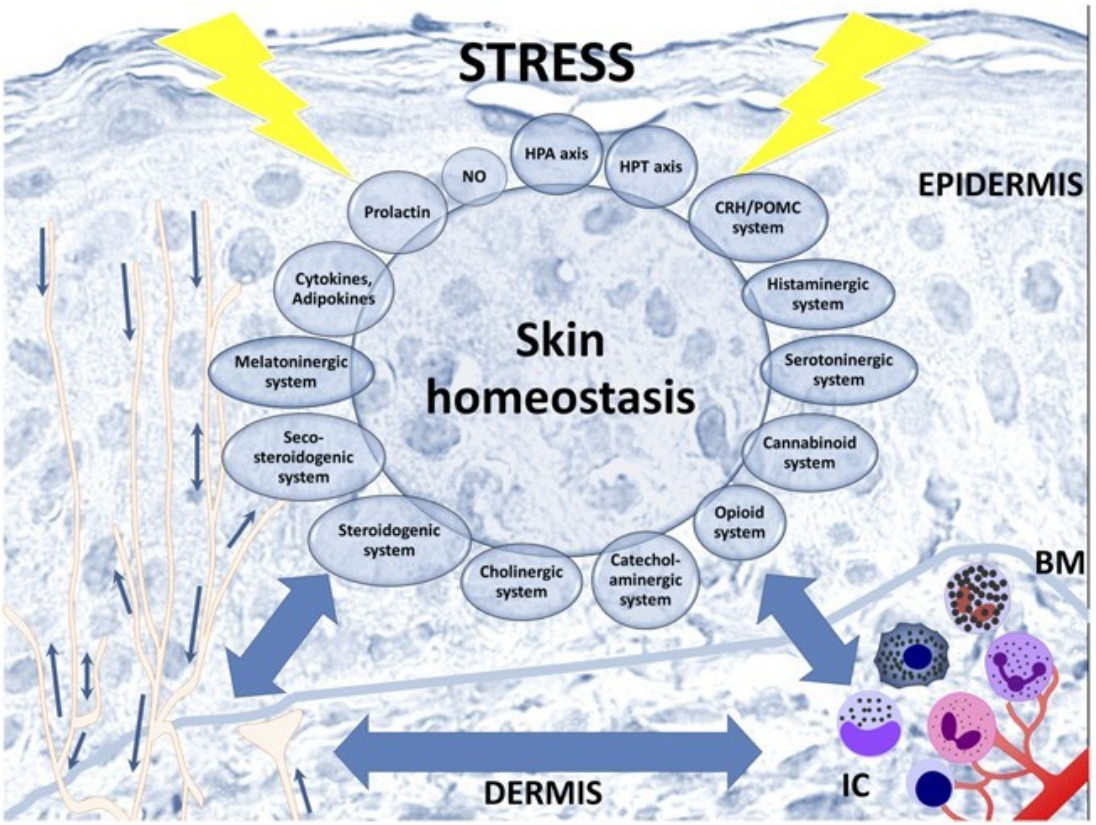


Рис 2. Нейроэндокринная система кожи. Нейроэндокринная система кожи интегрирует локально и центрально вырабатываемые классические нейроэндокринные или эндокринные сигнальные молекулы, создавая естественную платформу взаимодействия между внутренними органами и окружающей средой. Для ответа на разнообразные внутренние и внешние сигналы клетки кожи не только чувствительны к нейрогормональной регуляции, но и продуцируют элементы HPA-оси или гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, а также другие нейропептиды, биогенные амины, серотонин, мелатонин, NO, опиоиды, каннабиноиды, катехоламины, ацетилхолин, стероиды, секостероиды, факторы роста, адипокины и цитокины. Нейроэндокринная система кожи включает эпидермальные и дермальные клетки, в том числе резидентные иммунные клетки, нервные окончания и сенсорные рецепторы кожи и её придатков. BM — базальная мембрана; IC — иммунные клетки; HPT — гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось.

Оксид азота (NO) и его доноры (нитрозотиолы) являются важными гормоноподобными регуляторами кожного гомеостаза; одновременно NO опосредует иммунологические, меланогенные и неврологические эффекты УФ (69, 70). NO может образовываться как ферментативным, так и неферментативным путём. Существуют три типа NO-синтаз, кодируемых в различных локусах (71) и экспрессируемых в различных клетках кожи в зависимости

от её состояния (нормальная или воспалённая) (72) и преобладающей фазы цикла волосяного фолликула (73, 74). При образовании в больших количествах сам NO становится неспецифическим провоспалительным эффектором и важным фактором окислительного/нитрозативного стресса, например вследствие образования пероксинитрита (75). NO может влиять на меланогенез как в нормальных, так и в злокачественных меланоцитах (76, 77), а также мощно регулировать локальный кровоток паракринным путём (70). Эти эффекты NO в значительной степени зависят от УФ. Важно, что циркулирующие в крови нитрозотиолы, такие как нитрозоглутатион, под действием UVA и коротковолнового VIS неферментативно высвобождают большие количества NO (31, 78). Таким образом, нитрозотиолы служат временными молекулами хранения NO и транспортными формами NO, доставляющими его к удалённым участкам организма и обеспечивающими эндокринный путь действия NO. В физиологических условиях супероксиддисмутаза, зависимая от Cu,Zn, может обратимо восстанавливать NO до нитроксильного аниона NO_2^- (79). Последний является хромофором УФ и преимущественно подвергается фотопереходу в синглетный нитроксил $^1NO_2$, изоэлектронный с синглетным кислородом $^1O_2$ (80).

Нейроэндокринная коммуникация в оси «кожа–мозг» является двунаправленной

Большинство компонентов кожи иннервируется вегетативными и/или соматосенсорными нервными волокнами, передающими сигналы от мозга и к мозгу через спинной мозг, черепные нервы, симпатическую цепочку (паравертебральную) и парасимпатические ганглии (8, 38). Кроме того, существуют прямые спиннокожные нервные рефлексы, не требующие непосредственного участия мозга (38). Классические сенсорные функции и пути передачи сигналов — осязание, боль, зуд, температура, растяжение и вибрация — хорошо изучены (38). Аналогично, нисходящие пути, участвующие в регуляции функций кожи, таких как терморегуляция, работа потовых желёз, кровоток и другие функции придатков кожи, также относительно хорошо определены (38). Хотя значение психологических факторов в дерматологии давно признано (81–83), психодерматология в последние годы переживает новый подъём (84–87), в частности благодаря лучшему пониманию того, как воспринимаемый психоэмоциональный стресс усугубляет или запускает кожную патологию, например посредством индукции нейрогенного воспаления (1, 5, 37, 38, 88–94). Эти знания дополняются более современными представлениями о неклассических сенсорных функциях кожи, включающих распознавание определённых биологических (95–97) и физико-химических воздействий/стимулов, таких как сигналы от обонятельных рецепторов или рецепторов TRP, VIS и УФ; их роль в физиологии кожи была признана относительно недавно (1, 98–100). Соматосенсорные нервы не только передают сигналы от мозга и к мозгу через спинной мозг или черепные нервы, но и формируют локальные сети, передающие сигналы между различными компартментами кожи, придатковыми структурами и гиподермой посредством антеградных и ретроградных рефлексов, как обсуждалось ранее (8) (рис. 3). Например, чувствительные нервные окончания проникают в дистальные слои эпидермиса вплоть до уровня непосредственно под роговым слоем и иннервируют клетки Меркеля в эпидермисе — в частности, тактильные диски (Pinkus Haarscheiben), — а также наружное корневое влагалище волосяного фолликула; кроме того, они плотно иннервируют область стволовых клеток bulge-зоны волосяных фолликулов (101–103). Таким образом, нарушения в верхних слоях эпидермиса и эпителии волосяного фолликула могут восприниматься и преобразовываться в электрические импульсы, быстро передаваемые в спинной мозг, либо через ретроградные рефлекторные дуги приводить к усиленному внутрикожному высвобождению нейропептидов, нейромедиаторов и/или нейротрофинов из сенсорных нервных волокон, как было первоначально предложено (8).

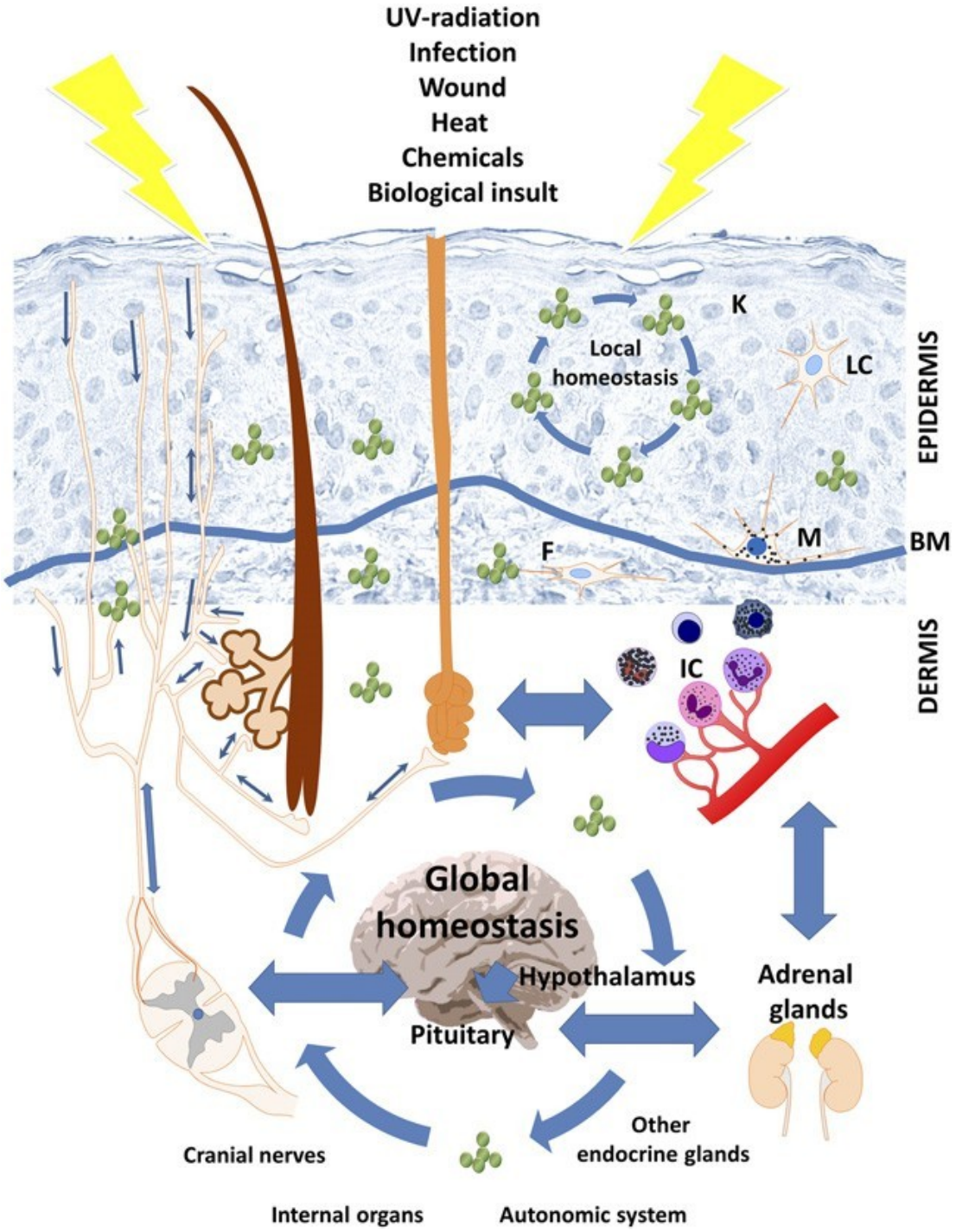


Рис 3. Взаимодействие эндокринной системы кожи с центральной нейроэндокринной системой при стрессовом ответе. Система стрессового ответа кожи может активировать центральные нейроэндокринные реакции с непосредственными гомеостатическими, метаболическими и фенотипическими последствиями. Перекрёстная связь между локальными и центральными компонентами стрессового ответа поддерживается двунаправленной нейрональной стимуляцией через свободные нервные окончания в эпидермисе и иннервацию придатков кожи (волосяных фолликулов; сальных, эккринных и апокринных желёз; мышцы, поднимающей волос). Активные нейроэндокринные медиаторы также могут непосредственно секретироваться в ответ на стимулы нейронами, эпидермальными кератиноцитами, меланоцитами и клетками Лангерганса, а также дермальными тучными клетками, макрофагами и фибробластами или инфильтрирующими лимфоцитами и гранулоцитами. Дополнительным путём обмена сигнальными молекулами между нейроэндокринной системой кожи и центральными эндокринными органами, включая элементы HPA-оси, служит кровеносная система. Постоянный обмен нейроэндокринными медиаторами между кожей и другими органами необходим для поддержания локального и общего гомеостаза и ответа кожи на внешние и внутренние сигналы. BM — базальная мембрана; F — фиброциты/фибробласты; IC — иммунные клетки; K — кератиноциты; LC—клетки Лангерганса; M — меланоциты.

Эти пути сенсорной иннервации могут также активировать тучные клетки, связанные с нервными волокнами, которые, по-видимому, играют ключевую роль в качестве «центральных коммутаторов» нейрогенного воспаления, запуская провоспалительную цепочку нейрогенных воспалительных процессов в коже, которые влияют и на другие внутрикожные иммуноциты (104–107) и даже могут оказывать системное иммуномодулирующее действие (рис. 3). Интересно, что известно о способности кожи генерировать электрические поля в процессе заживления ран и о том, что, наоборот,

электростимуляция может способствовать как заживлению ран, так и индукции маркеров нейронной дифференцировки (108). Таким образом, можно предположить, что локальная активация эндотелия сосочкового дермального сплетения может передавать электрический ток в глубокие дермальные или гиподермальные сплетения, поскольку эти сплетения образуют единый континуум, что приводит к фенотипической активности и/или высвобождению растворимых медиаторов (рис. 3).

Ультрафиолетовое излучение регулирует гомеостаз организма посредством активации центральной нейроэндокринной системы.

Поскольку первоначальная гипотеза о том, что в коже млекопитающих находится периферический аналог центральной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (цГГНС) (109), которая впоследствии переросла в идею о том, что организация ГГНС впервые сформировалась в кожном покрове в процессе эволюции и лишь затем была адаптирована центральной нейроэндокринной системой (110), получила широкое распространение, накопилось достаточно доказательств в пользу того, что кожа и её придатки используют молекулярные элементы ГГНС для координации реакций на стрессовые факторы [см. обзоры (4, 5, 37, 59, 104, 111–116)].

Ультрафиолетовое излучение стимулирует как внутрикожную, так и цГГНС.

Однако, несмотря на то, что на центральном уровне все регуляторные элементы ГГНС (гипоталамус, гипофиз, надпочечники, цитокиновая сигнальная система) анатомически разделены и имеют линейную иерархию (117, 118), они находятся в непосредственной близости друг от друга и часто даже в пределах одних и тех же эпителиальных клеток кожи млекопитающих, обеспечивая тем самым нелинейные взаимодействия, которые являются эволюционно консервативными (1, 4, 5, 37, 110). Следовательно, в принципе, местные CRH/урокортин (119-121), POMC-сигнальные системы, включающие производные POMC пептиды, такие как α-меланоцитстимулирующий гормон (MSH), β–эндорфин и АКТГ (34, 122), а также кожные стероидогенные системы (43, 61, 123) все они могут действовать как по отдельности, так и совместно, регулируя местный тканевой гомеостаз (4, 35, 37). Нарушение этих взаимодействий может привести к кожной патологии, как это недавно было продемонстрировано при псориазе (1, 5, 36, 37, 104, 111, 112, 124-126). УФ-излучение может усиливать экспрессию и активность рецептора α-MSH (MC1R) (127, 128), экспрессию POMC и выработку пептида POMC, включая выработку α-MSH, β-эндорфина и АКТГ (127, 129-131), предположительно, для регулирования пигментации кожи млекопитающих, для защиты кожи от повреждений, вызванных ультрафиолетовым излучением, и для модуляции иммунных реакций кожи (1, 34, 122, 128, 132-135). УФ излучение также стимулирует выработку CRH и урокортина (131, 136-138) и изменяет экспрессию CRH-рецепторов 1-го типа (CRH-R1) и их активность (139-141), что позволяет восстановить местный гомеостаз и создать защиту от повреждения ультрафиолетовым излучением (1, 37, 142). Однако только недавно было продемонстрировано, что ультрафиолетовое излучение может одновременно стимулировать все элементы цГГНС , включая глюкозероидогенез (66, 131, 136, 143). Эта стимуляция зависит от длины волны, при этом UVC с самым коротким спектром оказывает наиболее сильное воздействие, за ним следует UVB, в то время как UVA не оказывает никакого или незначительного воздействия, ограничиваясь повышением уровня CRH и β-эндорфиновых пептидов (131, 136). Важно отметить, что воздействие ультрафиолетового излучения на выбритую кожу спины мышей C57BL/6 значительно стимулирует активность оси цГГНС уже через 12 и 24 часа после облучения (66). Кроме того, ультрафиолетовое излучение повышает уровни CRH, урокортина, β-эндорфина, АКТГ и кортикостерона в коже и плазме крови, а также одновременно стимулирует экспрессию гена CRH и белка в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и MC2R, StAR (стероидогенный острый регуляторный белок) и CYP11B1 в надпочечниках. Поскольку гипофизэктомия устраняет ультрафиолетовую стимуляцию плазмы, но не снижает уровень кортикостерона в коже, и не влияет на ультрафиолетовую стимуляцию CRH и урокортина, это подтверждает, что регулирование гомеостаза организма ультрафиолетовым излучением через ось цГГНС требует интактного гипофиза для системных эффектов. Эта системная стимуляция пептидов POMC и кортикостероидогенеза под действием UVB обеспечивает правдоподобное эндокринное механистическое объяснение хорошо известного феномена системной иммуносупрессии под действием UVB (144), который традиционно считался вторичным по отношению к изменениям в среде передачи сигналов цитокинов кератиноцитами и результатом иммуносупрессивной активности Т-клеток (14, 144, 145). Эти системные иммуносупрессивные эффекты, по-видимому, не зависят от индуцированной ультрафиолетовым излучением выработки витамина D (145, 146). Таким образом, стимуляция местных и системных гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых осей

или их отдельных элементов (сигнального пути проопиомеланокортина и стероидогенеза), включающих как химические медиаторы, так и соответствующие рецепторы, должна играть важную роль в подкожной или системной иммуносупрессии, которой долгое время не уделялось должного внимания.

УФ излучение регулирует гомеостаз организма посредством активации центральной нейроэндокринной системы Группа Hiramoto (147–150) сообщила о выраженном системном эффекте воздействия UVB на глаза мышей C57BL6: уже в течение нескольких часов после облучения повышались уровни α-MSH (147–149), ACTH, CRH и урокортина 2 (149, 150) в сыворотке крови. Авторы предположили, что этот системный нейроэндокринный эффект UVB опосредуется стимуляцией гипоталамо-гипофизарной системы зависимым от NO механизмом через цилиарные (парасимпатические) ганглии с участием первой ветви тройничного нерва — глазничного нерва, но не зрительного нерва (147). Таким образом, UVB способен активировать **цГГНС** или отдельные её компоненты через кожу и/или глаза (98). Кроме того, облучение глаза UVA приводило к повышению системных уровней α-MSH, ACTH и β-эндорфина с последующими иммуносупрессивными эффектами (150–152), причём передача сигнала в мозг происходила с участием зрительного, но не тройничного нерва (151). Следовательно, даже системные нейроэндокринные эффекты, передаваемые через глаз, по крайней мере частично могут регулироваться кожными структурами, влияющими на передачу энергии UVB к глазу. Не следует забывать, что UVB может поглощаться конъюнктивой, соединительной тканью и кожными структурами век — все они представляют собой элементы покровной системы (98). Интересно, что облучение уха также повышает содержание в крови α-MSH, происходящего из POMC (147–149), что согласуется с активацией центральной POMC-системы UVB через кожу (66–68). Наши собственные данные также указывают на участие нейрональной передачи сигнала от кожи к ЦНС с частичным отклонением от классической схемы **ГГНС**: через 30 и/или 90 минут после воздействия UVB быстро повышались уровни CRH, β-эндорфина, ACTH и кортикостерона в мозге и плазме, причём гипофизэктомия не влияла на вызванное UVB повышение системного кортикостерона (68). Таким образом, УФ может регулировать всю cHPA-ось или отдельные её компоненты посредством нейрональных и гуморальных механизмов, зависящих от длины волны и определяемых анатомическими структурами, воспринимающими УФ-энергию.

Активация центральной POMC-системы и связанных с ней путей вызывает последующие гомеостатические эффекты

Недавно гипотеза о том, что УФ способен регулировать функции внутренних органов через головной или спинной мозг и рефлекторные дуги кожи (8), получила экспериментальное подтверждение (67, 68). Воздействие UVB на кожу спины стимулировало экспрессию мРНК Pomc и MC4R в гипоталамусе и одновременно подавляло AgRP — причём эффекты зависели от времени и дозы. Изменение экспрессии Pomc наблюдалось уже через 1 час после UVB (67). Эти изменения сопровождались увеличением количества α-MSH- и MC4R-иммунореактивных нейронов в дугообразном ядре, а также повышением уровней α-MSH и β-эндорфина в мозге и плазме (67). Было высказано предположение, что этот путь может связывать UVB с центральной регуляцией обмена веществ и пищевого поведения (67). Это неожиданное открытие дополнилось наблюдением, что UVB быстро — через 30 и 90 минут — повышает уровни CRH и β-эндорфина в мозге и плазме; одновременно быстро повышались концентрации ACTH и кортикостерона в плазме, а также экспрессия генов StAR и CYP11B1 в надпочечниках (68). Таким образом, UVB способен быстро активировать POMC-систему мозга, после чего пептиды POMC центрального происхождения поступают в кровоток независимо и обособленно от **ГГНС**-оси. Рецепция UVB кожей не только активировала центральные нейроэндокринные пути, но и вызывала быстро развивающуюся системную иммуносупрессию, сохранявшуюся длительное время. Это проявлялось подавлением активности Th1 и Th2 в селезёнке через 30 и/или 90 минут после UVB и сохранялось как минимум 24 часа (68). Одновременное быстрое повышение CRH, ACTH, β-эндорфина и кортикостерона в сочетании с иммуносупрессией спленоцитов, по-видимому, не зависело от cHPA-оси (68). Предложенный механизм включает быструю передачу сигнала по восходящим и нисходящим путям вегетативной нервной системы спинного мозга, влияющим на узлы центральной сети автономной регуляции мозга — миндалину, гипоталамус, периакведуктальное серое вещество, ядра шва и отдельные ядра ствола мозга — с последующей активацией стероидогенеза в коре надпочечников и симпатическим подавлением иммунной активности в селезёнке (68). Исследования группы Hiramoto (147–157) также показали, что воздействие УФ на глаз активирует центральную, то есть гипофизарную, POMC-сигнальную

систему зависимым от длины волны образом (UVB по сравнению с UVA) с участием NO-сигнализации, а также оказывает различные функциональные эффекты на внутренние органы и кожу в зависимости от времени после облучения — от 6 часов (151, 152) до нескольких дней (149, 153) и 20 недель (157). Авторы продемонстрировали стимуляцию кожных меланоцитов UVB-индуцированным α-MSH (147, 149), снижение активности клеток Лангерганса под действием UVA (151), ухудшение язвенного колита, вызванного декстрансульфатом натрия, под действием UVB и его улучшение под действием UVA (150), а также улучшение атопического дерматита при UVA (156). Кроме того, сообщалось об улучшении течения рака толстой кишки, индуцированного азоксиметаном и декстрансульфатом натрия, через стимуляцию UVA β-эндорфина и метионин-энкефалина (157), а также о модуляции функций слизистой кишечника UVA (153). Предполагаемый механизм этих эффектов включает активацию гипоталамо-гипофизарной системы (147–149, 151) или HPA-оси (152). Хотя необходимость сохранности зрительного нерва для передачи сигнала, индуцированной UVA (151), указывает на важную роль сетчатки, отсутствие такой необходимости для UVB (147) свидетельствует об участии покровных структур, связанных с глазом, например конъюнктивы и века (98). Интересно, что повторное воздействие UVB на кожу может отрицательно влиять на нейрогенез гиппокампа и синаптическую пластичность одновременно с активацией HPA-оси (158).

УФ стимулирует опиоидогенную систему

Повышение уровней β-эндорфина под действием UVB в коже (66, 131, 143), плазме (65–68) и мозге (66–68) может быть связано с феноменом «UVB-зависимости» (65, 159, 160), а также с ноцицептивными и другими поведенческими эффектами (1, 65, 67). Была выдвинута гипотеза, что вызванные UVB поведенческие эффекты, зависимые от β-эндорфина, и пигментарная активность POMC регулируются p53 (65, 161). Однако это требует независимого подтверждения, поскольку в гене POMC отсутствует p53-респонсивная область, а мыши C57BL6, использованные в этих исследованиях, конститутивно продуцируют эумеланин без необходимости участия POMC (162, 163). В любом случае способность UVB стимулировать продукцию β-эндорфина не только в коже, но и в мозге вскоре после воздействия или спустя более длительное время определяет перспективное направление исследований того, каким образом свет «касается» мозга. UVA также стимулирует β-эндорфин в коже (131) и толстой кишке, сопровождаясь повышением метионин-энкефалина и ослаблением канцерогенеза кишечника (157). Это не только подтверждает способность UVA оказывать опиоидогенный эффект (1, 41), но и показывает, что такой эффект может иметь определённые благоприятные последствия для здоровья (157). Что касается энкефалинов, показано, что UVB стимулирует экспрессию гена проэнкефалина в клетках кожи зависимым от дозы и времени образом (44).

UVB оказывает опосредованные эффекты через витамин D

Плейотропные эффекты витамина D, включая эндокринные функции, хорошо документированы и подробно рассмотрены в литературе (10–12, 164, 165). Воздействие активных форм витамина D на функции мозга, включая регуляцию уровней биогенных аминов (166, 167) и нейростероидную активность (168), постепенно получает всё большее признание. Недавние данные свидетельствуют об участии витамина D в повышении экспрессии триптофангидроксилазы 2-го типа, что сопровождается увеличением содержания серотонина в мозге и сложными поведенческими эффектами (169–171). Кроме того, показано, что $1,25(OH)_2D_3$ и недавно открытые не кальциемические аналоги витамина D (43, 172, 173) способны стимулировать экспрессию CRH, урокортинов и POMC, а также их рецепторов CRHR1, CRHR2, MC1R, MC2R, MC3R и MC4R в коже человека (174). Следовательно, активные метаболиты витамина D могут косвенно участвовать в поведенческих эффектах, индуцированных UVB, или влиять на стимуляцию HPA- и/или CRH- и POMC-сигнальных систем на периферическом и центральном уровнях.

Основные открытые вопросы и пути их решения

Один из наиболее интригующих и сложных современных вопросов заключается в том, способен ли

человеческий кожный покров воспринимать видимый свет и преобразовывать его в организованные локальные и центральные реакции. Это особенно важно с учётом центральной роли глаза в фоторецепции и регуляции циркадного ритма.

Кожа обладает фотосенсорной системой, подобной глазной

Можно предположить, что такая система представляет собой консервативный механизм, используемый беспозвоночными и низшими позвоночными, которые применяют меланопсин и опсины беспозвоночных для чувствительности к свету вне глаза (175–177). Этот механизм может частично перекрываться с системой кожной рецепции УФ, как предполагалось ранее (128, 178). Действительно, накапливаются экспериментальные данные о существовании кожных фотосенсорных механизмов, включающих различные светочувствительные опсины — родопсин, меланопсин, нейропсин и энцефалопсин — а также фоточувствительные белки циркадных часов (179–183). Активация этих фотосенсорных систем в коже и кожных клетках видимым или UVA-светом приводит к измеримым фенотипическим эффектам (184–186), наиболее хорошо изученным из которых является пигментация меланином (180, 187–189). Например, предполагается, что фототрансдукция УФ в меланоцитах включает ретинозависимый сигнальный каскад с активацией фосфоинозитидного пути Gαq/11, напоминающего фототрансдукцию в глазу (190). Этот механизм рецепции УФ включает активацию ионных каналов TRPA1 (190–192). Возможно, величайшая экспериментальная трудность при изучении этой кожной фотосенсорной системы — отделить эффекты видимого света от эффектов УФ и определить соответствующие пути, поскольку УФ-лампы содержат также спектр VIS. Это также связано с регуляцией локального циркадного ритма и его взаимодействием с местными нейроэндокринными системами (193), включая серотонинергические и мелатонинергические пути (30, 48, 49). Кроме того, кожа богата птеринами — световыми хромофорами — и обладает эффективной системой их синтеза de novo и рециклинга; эти процессы важны не только для локальных фенотипических эффектов и гомеостаза, но и для локального синтеза биогенных аминов (194–198).

Как поглощение УФ-энергии кожей преобразуется в центральную нейроэндокринную активность

Другой ключевой вопрос — как отделить прямые эффекты УФ от непрямых и проследить их дальнейшую передачу по нисходящим сигнальным путям. Прямые эффекты являются следствием поглощения УФ-энергии специфическим хромофором в зависимости от длины волны с последующими конформационными изменениями взаимодействующего белка — светового рецептора. Они также могут включать непосредственную активацию сенсорных нервных окончаний вследствие вызванных УФ изменений физико-химической среды, например pH, температуры, концентрации свободных радикалов и локальных ионов. В качестве альтернативы повреждение клеточной мембраны с её деполяризацией может приводить к электрическим импульсам, передаваемым после достижения порога активации (8, 178). Интересно, что у планарий TRPA1 может активироваться активными формами кислорода, что указывает на консервативный механизм ноцицепции у животных, индуцируемой физико-химическими факторами (203). Поэтому можно предположить, что специфичность УФ-ответов усиливается рецепторами, связанными с ионными каналами, например представителями семейства TRP, включая TRPA1. Кроме того, УФ может непосредственно активировать TRPA1 через хромофор ретиналь в меланоцитах — клетках нервно-гребешкового происхождения (190–192). Ещё один важный вопрос — какие хромофоры имеют подходящих белковых партнёров в клетках кожи или нервных окончаниях, способных запускать сигнальные пути и преобразовывать частоту электромагнитной энергии в химические медиаторы. В таком сценарии природа хромофора и поглощаемая им определённая частота электромагнитного излучения определяли бы специфичность ответов на UVB, UVA или VIS. Классический пример — 7-дегидрохолестерин, который после поглощения UVB фотоизомеризуется в превитамин D (10, 12). Другой хромофор — урокановая кислота (UCA), фотопродукт которой, цис-UCA, являясь мощным иммуносупрессором (204), способен также взаимодействовать с серотониновыми рецепторами (205–207). Фотопродукты триптофана могут взаимодействовать с арилуглеводородным рецептором (208–210). Кроме того, поглощение UVB ДНК, приводящее к повреждению ДНК, одновременно стимулирует пигментацию, а также экспрессию и активность POMC — как непрямой эффект УФ

(211, 212). Наконец, нельзя недооценивать роль липидов в трансдукции УФ, учитывая их ключевое значение для барьерной функции эпидермиса (2, 3) и преимущественное поглощение коротковолнового UVB роговым слоем с меньшим проникновением в зернистый слой (9, 23, 24).

К непрямым химическим медиаторам UVR относятся местные нейрогормоны, вырабатываемые и высвобождаемые клетками кожи (например, адренокортикотропный гормон, α-мелатонин-гормон, β-эндорфин, кортикотропин-рилизинг-гормон, урокортины, энкефалины, цитокины, стероиды и др.) [см. обзор (1, 35, 37)]. Их локальное и системное воздействие зависит от типов клеток, вырабатывающих эти медиаторы, и их пространственного расположения, в том числе близости к кровеносным сосудам и нервным окончаниям. Первые обеспечивают поступление растворимых медиаторов в кровоток (8), а вторые обеспечивают быструю передачу сигналов в ЦНС после того, как локально вырабатываемые энкефалины, β-эндорфин, α-мелатонин-гормон, серотонин или другие нейрогормоны связываются с рецепторами, расположенными на нервных окончаниях кожи (8). Следует отметить, что сенсорные нервы экспрессируют опиоидные, каннабиноидные, мелатонин-конвертин-рецепторы 1-го типа, серотониновые и другие рецепторы к локально вырабатываемым нейромедиаторам и нейропептидам, а также цитокиновые рецепторы (38, 41, 96, 97, 104, 133). Задача на будущее — составить карту экспрессии таких рецепторов в сенсорных нервах с учетом их анатомического и пространственного распределения в коже человека, а также измерить последующую центральную реакцию после внутрикожной стимуляции рецепторов, предпочтительно с помощью неинвазивных методов визуализации мозга, таких как функциональная магнитно-резонансная томография или транскраниальная магнитная стимуляция (88).

Последующая передача сигналов будет включать стимуляцию эндокринных органов (39) или системной иммунной системы (213–215) в ответ на поступление в кровоток гуморальных сигналов, вызванных УФ-излучением (кортикотропин-рилизинг-гормон, урокортины, пептиды проопиомеланокортина, цитокины, серотонин, мелатонин), или активацию органов посредством нейронной передачи через соматосенсорную и вегетативную нервную систему с сигналами, поступающими из головного мозга или минуя его (1, 8, 30). Последующая передача сигналов будет осуществляться через эндокринную систему гипофиза, надпочечников и, возможно, других желез, таких как щитовидная железа, поджелудочная железа и половые железы, которые регулируют гомеостаз и метаболические процессы в организме. Конечными эффекторами будут внутренние органы (например, желудочно-кишечный тракт, печень, селезенка, почки или легкие), активность которых изменяется под воздействием УФ-излучения на кожу.

Последняя задача — определить, какой тип клеток кожи выступает в качестве основной системы, которая воспринимает и обрабатывает УФ-излучение, а затем преобразует его в определенные биологические реакции в кожно-нейроэндокринной системе. Помимо кератиноцитов, чувствительных к УФ-излучению, к очевидным кандидатам на эту роль можно отнести меланоциты, которые способны воспринимать УФ-излучение и реагировать на него посредством меланогенеза, синтеза и высвобождения нейрогормонов и цитокинов. Кроме того, меланоциты могут вступать в прямой межклеточный контакт через стимулируемую УФ-излучением сеть дендритных отростков, которые взаимодействуют с множеством клеток-мишеней, как было предположено ранее (216–219) (рис. 4). В дерме чувствительные к УФ-излучению тучные клетки (221–223) могут выступать в роли главных регуляторов, преобразующих световую энергию в биологические реакции (104, 223). Учитывая, что в коже мышей с синхронизированным циклом развития волосяных фолликулов многие кожные функции, от пигментации и иммунных реакций IV типа и фотоаллергии до нейроэндокринной активности и заживления ран, претерпевают значительные колебания в зависимости от фазы цикла развития волосяного фолликула (4, 224–229), можно сделать вывод, что волосяные фолликулы также оказывают значительное влияние на кожные реакции на УФ-излучение.

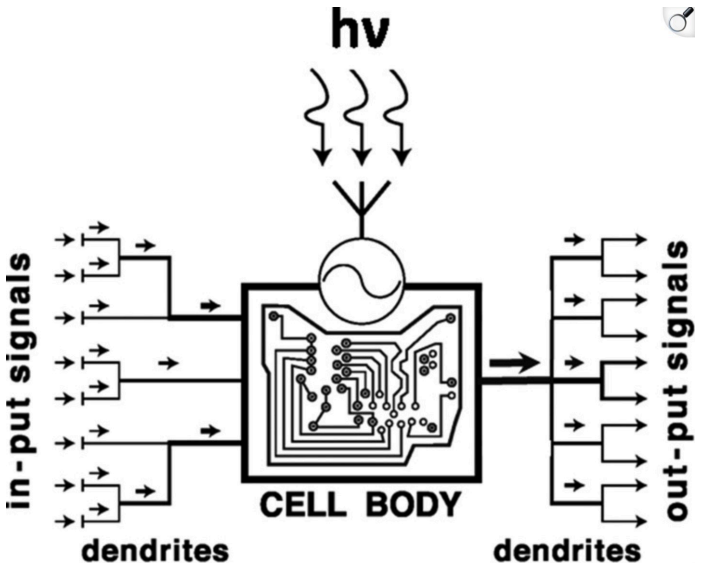


Рис 4. Меланоцит как вычисляющий УФ-сенсор, эффектор и главный регулятор нейроэндокринного взаимодействия эпидермиса. Меланоциты — клетки, продуцирующие меланин и обладающие нейроэндокринными возможностями (122, 218). Получая УФ-электромагнитные волны, они распознают их частоту, преобразуют поглощённую энергию и информацию в биологически значимые сигналы и реакции и передают их множеству эффекторных мишеней (217, 218). Индуцированное УФ образование многочисленных дендритов (122, 128, 212, 220) позволяет не только усиливать биологический эффект, но и повышать способность воспринимать нарушения эпидермального гомеостаза за счёт сбора информации от множества структур в разных, иногда удалённых во времени и пространстве, участках. hv — квант УФ-излучения.

Афферентные нейронные сигнальные пути, активируемые УФ-излучением, могут зарождаться в коже.

Несмотря на то, что сенсорная иннервация кожи хорошо изучена (1, 38, 230, 231), до сих пор нет достоверной информации о том, какие именно сенсорные нервы реагируют на УФ-излучение, а также о том, где, как и по каким нейронным путям передаются сигналы, вызванные УФ-излучением. Вероятно, что передача сигналов зависит от нейроанатомических различий в иннервации кожи (например, на голове и шее, туловище и конечностях). Ещё одна важная задача в этом контексте — определить, какие ключевые координирующие структуры мозга активируются помимо гипоталамуса (66–68, 147, 151), в том числе дугообразное и паравентрикулярное ядра (66–68), и по каким нейронным сетям распространяются сигналы, вызванные УФ-излучением (98). Также неясно, какие эффекторные системы (симпатические или парасимпатические) активируются и какие вызванные УФ-излучением спинномозговые или экстраспинальные нейронные цепи могут обходить головной мозг и напрямую воздействовать на иммунные органы, такие как селезёнка (68) и другие внутренние органы (98, 150, 153, 157). Эти вопросы остаются открытыми, поскольку эксперименты на мышах, ведущих ночной образ жизни и обладающих специфическими нейробиологическими особенностями, могут дать лишь ограниченную информацию, применимую непосредственно к людям (1, 35, 37).

Заключение и перспективы дальнейших исследований

Поскольку УФ-энергия оказала влияние как на биологическую эволюцию, так и на гомеостатические реакции, неудивительно, что после поглощения и преобразования электромагнитной энергии в химические, гормональные и нервные сигналы УФ-излучение регулирует общий гомеостаз организма зависимым от длины волны образом, определяемым глубиной проникновения излучения в ткани и природой хромофоров, с которыми взаимодействует УФ-излучение. Эта гомеостатическая активность включает активацию центральной нервной системы и/или эндокринных желёз посредством нервной передачи либо химических посредников, происходящих из кожи. Такой тип регуляции, хотя и может представлять собой сохранившийся элемент более ранних этапов биологической эволюции, реализуется посредством точных нейроэндокринных механизмов, примерами которых являются ось HPA, системы CRH–POMC,

опиоидогенная, серотонинергическая/мелатонинергическая, секостероидная/стероидогенная и NO-системы.

В дерматологии фототерапия применяется для лечения воспалительных, пигментных и других заболеваний кожи. Фототерапия включает непосредственное использование UVB или UVA, псораленов в сочетании с UVA либо различных комбинаций этих методов. Всё более широкий спектр дерматозов и косметических состояний кожи может также поддаваться фототерапии с использованием видимого света (VIS). Поэтому по мере расширения применения УФ- и видимого излучения для воздействия на кожу человека становится всё более важным понять, каким именно образом УФ- и VIS-свет «воздействуют» на мозг по путям, рассмотренным в этом обзоре, и в какой степени клинически желаемые результаты УФ-терапии отражают вторичные явления, возникающие вследствие перенастройки гомеостаза организма через активацию центральных нейроэндокринных путей.

То обстоятельство, что фототерапия также может быть перспективной для лечения отдельных системных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз и склеродермия, ещё больше подчёркивает необходимость лучше понять рассматриваемую здесь ось «УФ — кожа/глаз — мозг». Это дополнительно подтверждается появляющимися данными о том, что УФ-терапия может использоваться при лечении химической зависимости и расстройств настроения благодаря её опиоидогенному действию, а УФ-излучение потенциально может применяться для регуляции метаболизма организма, потребления пищи и аппетита посредством воздействия на сигнальные системы POMC, CRH и агути-связанного белка.

Таким образом, мы уже вступили в захватывающую новую область эндокринологических исследований, которую, возможно, наиболее уместно назвать «фотонейроэндокринологией» (photo-neuroendocrinology), и которая только ожидает систематического изучения и терапевтического применения.

Благодарности

Мы благодарим Dr. R. Slominski за редактуру английского текста.

Финансовая поддержка

Подготовка этого мини-обзора была частично поддержана грантами 1R01AR056666-01A2, 1R01AR071189–01A1, R21AR066505 и 1R01AR073004-01A1 (A.T.S.) Национальных институтов здравоохранения США и Национальным институтом исследований в области здравоохранения, Manchester Biomedical Research Centre (R.P.). Факультет биохимии, биофизики и биотехнологии Ягеллонского университета в Кракове является партнёром Leading National Research Center (KNOW), поддерживаемого Министерством науки и высшего образования Польши. Статья частично поддержана грантом KNOW 35p/10/2015 (P.M.P.).

Корреспонденция

Andrzej T. Slominski, MD, PhD, Department of Dermatology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama 35294. E-mail: aslominski@uabmc.edu.

Раскрытие информации

Авторы сообщают об отсутствии сведений, подлежащих раскрытию.

References

1. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C, Zbytek B, Slominski RM, Steketee JD. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2012;212:v, vii, 1–115.

2. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. Semin Immunopathol. 2007;29(1):3–14.

3. Feingold KR, Schmuth M, Elias PM. The regulation of perme- ability barrier homeostasis. J Invest Dermatol. 2007;127(7): 1574–1576.

4. Paus R, Langan EA, Vidali S, Ramot Y, Andersen B. Neuroen- docrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives. Trends Mol Med. 2014;20(10):559–570.

5. Paus R. The skin and endocrine disorder. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, eds. Rook's Text- book of Dermatology. Vol 4. 9th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2016:1–13.

6. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol. 2010;316(2):129–139.

7. Sz¨oll}osi AG, Ol´ah A, B´ır´o T, T´oth BI. Recent advances in the endocrinology of the sebaceous gland. Dermatoendocrinol. 2017; 9(1):e1361576.

8. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. Endocr Rev. 2000;21(5):457–487.

9. Holick MF. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. Anti- cancer Res. 2016;36(3):1345–1356.

10. Holick MF, Vitamin D. Vitamin D: a millenium perspective. J Cell Biochem. 2003;88(2):296–307.

11. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3): 266–281.

12. Bikle DD. Vitamin D: an ancient hormone. Exp Dermatol. 2011; 20(1):7–13.

13. Bjorn LO. Photobiology: The Science of Life and Light. 2nd ed. New York, NY: Springer; 2008.

14.Schwarz T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells-from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. Photochem Photobiol. 2008;84(1):10–18.

15.Patel BH, Percivalle C, Ritson DJ, Duffy CD, Sutherland JD. Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism. Nat Chem. 2015;7(4):301–307.

16.Rapf RJ, Vaida V. Sunlight as an energetic driver in the synthesis of molecules necessary for life. Phys Chem Chem Phys. 2016;18(30): 20067–20084.

17.Dworkin J, Deamer D, Sandford S, Allamandola L. Self-assembling amphiphilic molecules: Synthesis in simulated interstellar/ precometary ices. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(3):815–819.

18.Kauffman SA. The Origins of Order: Self-Organization and Se- lection in Evolution. New York, NY: Oxford University Press; 1993.

19.Schultz T, Samoylova E, Radloff W, Hertel IV, Sobolewski AL, Domcke W. Efficient deactivation of a model base pair via excited- state hydrogen transfer. Science. 2004;306(5702):1765–1768.

20.Raven JA, Cockell CS, De La Rocha CL. The evolution of in- organic carbon concentrating mechanisms in photosynthesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008;363(1504):2641–2650.

21.Juzeniene A, Brekke P, Dahlback A, Andersson-Engels S, Reichrath J, Moan K, Holick MF, Grant WB, Moan J. Solar radiation and human health. Rep Prog Phys. 2011;74(6):066701.

22.Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: a global per- spective for health. Dermatoendocrinol. 2013;5(1):51–108.

23. Gilchrest BA. Photodamage. Cambridge, MA: Blackwell Science, Inc; 1995.

24.Morison WL. Phototherapy and Photochemotherapy for Skin Disease. 3rd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2005.

25.Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. Photochem Photobiol. 2008;84(3):539–549.

26.Parrish JA, Jaenicke KF, Anderson RR. Erythema and melano- genesis action spectra of normal human skin. Photochem Pho- tobiol. 1982;36(2):187–191.

27. Young AR. Chromophores in human skin. Phys Med Biol. 1997; 42(5):789–802.

28.Cockell CS. Carbon biochemistry and the ultraviolet radiation environments of F, G, and K main sequence stars. Icarus. 1999; 141(2):399–407.

29.Mulkidjanian AY, Cherepanov DA, Galperin MY. Survival of the fittest before the beginning of life: selection of the first oligonucleotide-like polymers by UV light. BMC Evol Biol. 2003; 3(1):12.

30.Slominski AT, Zmijewski MA, Semak I, Kim TK, Janjetovic Z, Slominski RM, Zmijewski JW. Melatonin, mitochondria, and the skin. Cell Mol Life Sci. 2017;74(21):3913–3925.

31.Sexton DJ, Muruganandam A, McKenney DJ, MutusB.Visible light photochemical release of nitric oxide from S-nitrosoglutathione: potential photochemotherapeutic applications. Photochem Photo- biol. 1994;59(4):463–467.

32.Addison CC, Gamlen GA, Thompson R. The ultra-violet absorption spectra of sodium hyponitrite and sodiuma-oxyhyponitrite:the analysis of mixtures with sodium nitrite and nitrate. J Chem Soc. 1952:338–345.

33.Serafim RA, Primi MC, Trossini GH, Ferreira EI. Nitric oxide: state of the art in drug design. Curr Med Chem. 2012;19(3):386–405.

34.Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Cortico- tropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. Physiol Rev. 2000;80(3):979–1020.

35.Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities. Steroids. 2015;103:72–88.

36.Jozic I, Stojadinovic O, Kirsner RS, Tomic-Canic M. Stressing the steroids in skin: paradox or fine-tuning? J Invest Dermatol. 2014; 134(12):2869–2872.

37.Slominski AT, Zmijewski MA, Zbytek B, Tobin DJ, Theoharides TC, Rivier J. Key role of CRF in the skin stress response system. Endocr Rev. 2013;34(6):827–884.

38.Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuro- immunoendocrine organ. Physiol Rev. 2006;86(4):1309–1379.

39.Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.

40.Zmijewski MA, Slominski AT. Neuroendocrinology of the skin: An overview and selective analysis. Dermatoendocrinol. 2011; 3(1):3–10.

41.Bigliardi PL, Dancik Y, Neumann C, Bigliardi-Qi M. Opioids and skin homeostasis, regeneration and ageing—what's the evidence? Exp Dermatol. 2016;25(8):586–591.

42.Nikolakis G, Stratakis CA, Kanaki T, Slominski A, Zouboulis CC. Skin steroidogenesis in health and disease. Rev Endocr Metab Disord. 2016;17(3):247–258.

43.Slominski AT, Li W, Kim TK, Semak I, Wang J, Zjawiony JK, Tuckey RC. Novel activities of CYP11A1 and their potential physiological significance. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;151: 25–37.

44.Slominski AT, Zmijewski MA, Zbytek B, Brozyna AA, Granese J, Pisarchik A, Szczesniewski A, Tobin DJ. Regulated proenkephalin expression in human skin and cultured skin cells. J Invest Dermatol. 2011;131(3):613–622.

45.B´ır´o T, T´oth BI, Hask´o G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(8): 411–420.

46.Schallreuter KU, Pittelkow MR, Swanson NN, Beazley WD, K¨orner C, Ehrke C, B¨uttner G. Altered catecholamine synthesis and degradation in the epidermis of patients with atopic eczema. Arch Dermatol Res. 1997;289(12):663–666.

47.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.

48.Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotoninergic/ melatoninergic system: securing a place under the sun. FASEB J. 2005;19(2):176–194.

49.Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, Slominski RM, Reiter RJ, Paus R. Melatonin: a cutaneous perspective on its production, metabolism and functions. J Invest Dermatol. 2018; 138(3):490–499.

50.Ramot Y, Paus R. Harnessing neuroendocrine controls of keratin expression: a new therapeutic strategy for skin diseases? Bio- Essays. 2014;36(7):672–686.

51.Slominski A, Wortsman J, Kohn L, Ain KB, Venkataraman GM, Pisarchik A, Chung JH, Giuliani C, Thornton M, Slugocki G, Tobin DJ. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. J Invest Dermatol. 2002;119(6):1449–1455.

52. Grando SA. Cholinergic control of epidermal cohesion. Exp Dermatol. 2006;15(4):265–282.

53.Deing V, Roggenkamp D, K¨uhnl J, Gruschka A, St¨ab F, Wenck H, B¨urkle A, Neufang G. Oxytocin modulates proliferation and stress responses of human skin cells: implications for atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2013;22(6):399–405.

54.Paus R. Exploring the "thyroid-skin connection": concepts, ques- tions, and clinical relevance. J Invest Dermatol. 2010;130(1):7–10.

55.Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the skin: a derma- tological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone. J Invest Dermatol. 2009;129(5):1071–1087.

56.Slominski A, Malarkey WB, Wortsman J, Asa SL, Carlson A. Human skin expresses growth hormone but not the prolactin gene. J Lab Clin Med. 2000;136(6):476–481.

57.Botchkarev VA, Yaar M, Peters EM, Raychaudhuri SP, Botchkareva NV, Marconi A, Raychaudhuri SK, Paus R, Pincelli C. Neuro- trophins in skin biology and pathology. J Invest Dermatol. 2006; 126(8):1719–1727.

58.Truzzi F, Marconi A, Pincelli C. Neurotrophins in healthy and diseased skin. Dermatoendocrinol. 2011;3(1):32–36.

59.Slominski A, Wortsman J, Tuckey RC, Paus R. Differential ex- pression of HPA axis homolog in the skin. Mol Cell Endocrinol. 2007;265-266:143–149. 2002

60.Langan EA, Ramot Y, Hanning A, Poeggeler B, B´ır´o T, Gaspar E, Funk W, Griffiths CE, Paus R. Thyrotropin-releasing hormone and oestrogen differentially regulate prolactin and prolactin re- ceptor expression in female human skin and hair follicles in vitro. Br J Dermatol. 2010;162(5):1127–1131.

61.Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC. Cutaneous glucocorti- costeroidogenesis: securing local homeostasis and the skin in- tegrity. Exp Dermatol. 2014;23(6):369–374.

62.Slominski AT, Semak I, Fischer TW, Kim TK, Kleszczy´nski K, Hardeland R, Reiter RJ. Metabolism of melatonin in the skin: why is it important? Exp Dermatol. 2017;26(7):563–568.

63.Slominski AT, Kim TK, Hobrath JV, Oak ASW, Tang EKY, Tieu EW, Li W, Tuckey RC, Jetten AM. Endogenously produced nonclassical vitamin D hydroxy-metabolites act as “biased” ag- onists on VDR and inverse agonists on RORa and RORg. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:42–56.

64.Slominski AT, Kim TK, Li W, Postlethwaite A, Tieu EW, Tang EK, Tuckey RC. Detection of novel CYP11A1-derived secosteroids in the human epidermis and serum and pig adrenal gland. Sci Rep. 2015;5(1):14875.

65.Fell GL, Robinson KC, Mao J, Woolf CJ, Fisher DE. Skin b-endorphin mediates addiction to UV light. Cell. 2014;157(7): 1527–1534.

66.Skobowiat C, Slominski AT. UVB activates hypothalamic- pituitary-adrenal axis in C57BL/6 mice. J Invest Dermatol. 2015;135(6):1638–1648.

67.Skobowiat C, Slominski AT. Ultraviolet B stimulates proopio- melanocortin signalling in the arcuate nucleus of the hypothala- mus in mice. Exp Dermatol. 2016;25(2):120–123.

68.Skobowiat C, Postlethwaite AE, Slominski AT. Skin exposure to ultraviolet B rapidly activates systemic neuroendocrine and im- munosuppressive responses. Photochem Photobiol. 2017;93(4): 1008–1015.

69.Weller R. Nitric oxide: a key mediator in cutaneous physiology. Clin Exp Dermatol. 2003;28(5):511–514.

70. Cals-Grierson MM, Ormerod AD. Nitric oxide function in the skin. Nitric Oxide. 2004;10(4):179–193.

71.Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem J. 2001;357(Pt 3): 593–615.

72.Tsatmali M, Graham A, Szatkowski D, Ancans J, Manning P, McNeil CJ, Graham AM, Thody AJ. Alpha-melanocyte- stimulating hormone modulates nitric oxide production in me- lanocytes. J Invest Dermatol. 2000;114(3):520–526.

73.Sowden HM, Naseem KM, Tobin DJ. Differential expression of nitric oxide synthases in human scalp epidermal and hair follicle pigmentary units: implications for regulation of melanogenesis. Br J Dermatol. 2005;153(2):301–309.

74.Dippel E, Mayer B, Sch¨onfelder G, Czarnetzki BM, Paus R. Distribution of constitutive nitric oxide synthase immunoreac- tivity and NADPH-diaphorase activity in murine telogen and anagen skin. J Invest Dermatol. 1994;103(1):112–115.

75.Blough NV, Zafiriou OC. Reaction of superoxide with nitric oxide to form peroxonitrite in alkaline aqueous solution. Inorg Chem. 1985;24(22):3502–3504.

76.Rom´ero-Graillet C, Aberdam E, Cl´ement M, Ortonne JP, Ballotti R. Nitric oxide produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes stimulates melanogenesis. J Clin Invest. 1997;99(4):635–642.

77.Yang Z, Misner B, Ji H, Poulos TL, Silverman RB, Meyskens FL, Yang S. Targeting nitric oxide signaling with nNOS inhibitors as a novel strategy for the therapy and prevention of human mela- noma. Antioxid Redox Signal. 2013;19(5):433–447.

78.Opl¨ander C, Deck A, Volkmar CM, Kirsch M, Liebmann J, Born M, van Abeelen F, van Faassen EE, Kr¨oncke KD, Windolf J, Suschek CV. Mechanism and biological relevance of blue-light (420-453 nm)-induced nonenzymatic nitric oxide generation from photolabile nitric oxide derivates in human skin in vitro and in vivo. Free Radic Biol Med. 2013;65:1363–1377.

79.Murphy ME, Sies H. Reversible conversion of nitroxyl anion to nitric oxide by superoxide dismutase. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88(23):10860–10864.

80.Shafirovich V, Lymar SV. Nitroxyl and its anion in aqueous so- lutions: spin states, protic equilibria, and reactivities toward ox- ygen and nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(11): 7340–7345.

81.Koo JY, Pham CT. Psychodermatology. Practical guidelines on pharmacotherapy. Arch Dermatol. 1992;128(3):381–388.

82. Koo JY, Do JH, Lee CS. Psychodermatology. J Am Acad Der- matol. 2000;43(5 Pt 1):848–853.

83.Misery L, Alexandre S, Dutray S, Chastaing M, Consoli SG, Audra H, Bauer D, Bertolus S, Callot V, Cardinaud F, Corrin E, Feton- Danou N, Malet R, Touboul S, Consoli SM. Functional itch disorder or psychogenic pruritus: suggested diagnosis criteria from the French psychodermatology group. Acta Derm Venereol. 2007; 87(4):341–344.

84.Leon A, Levin EC, Koo JY. Psychodermatology: an overview. Semin Cutan Med Surg. 2013;32(2):64–67.

85. Gupta MA, Gupta AK. Current concepts in psychodermatology. Curr Psychiatry Rep. 2014;16(6):449.

86.Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: basics concepts. Acta Derm Venereol. 2016;96(217):35–37.

87.Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. Oxford: Wiley- Blackwell; 2016.

88.Mueller SM, Hogg S, Mueller JM, McKie S, Itin P, Reinhardt J, Griffiths CEM, Kleyn CE. Functional magnetic resonance imaging in dermatology: the skin, the brain and the invisible. Exp Der- matol. 2017;26(10):845–853.

89.Paus R. Exploring the "brain-skin connection": leads and lessons from the hair follicle. Curr Res Transl Med. 2016;64(4):207–214.

90.Paus R, Schmelz M, B´ır´o T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. J Clin Invest. 2006;116(5):1174–1186.

91.Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. Trends Immunol. 2006; 27(1):32–39.

92.Joachim RA, Kuhlmei A, Dinh QT, Handjiski B, Fischer T, Peters EM, Klapp BF, Paus R, Arck PC. Neuronal plasticity of the "brain- skin connection": stress-triggered up-regulation of neuropeptides in

dorsal root ganglia and skin via nerve growth factor-dependent pathways. J Mol Med (Berl). 2007;85(12):1369–1378.

93.Kim D-H, Ryu Y, Hahm DH, Sohn BY, Shim I, Kwon OS, Chang S, Gwak YS, Kim MS, Kim JH, Lee BH, Jang EY, Zhao R, Chung JM, Yang CH, Kim HY. Acupuncture points can be identified as cutaneous neurogenic inflammatory spots. Sci Rep. 2017;7(1):15214.

94.Peters EMJ, M¨uller Y, Snaga W, Fliege H, Reißhauer A, Schmidt- Rose T, Max H, Schweiger D, Rose M, Kruse J. Hair and stress: a pilot study of hair and cytokine balance alteration in healthy young women under major exam stress. PLoS One. 2017;12(4): e0175904.

95.Kashem SW, Riedl MS, Yao C, Honda CN, Vulchanova L, Kaplan DH. Nociceptive sensory fibers drive interleukin-23 production from CD301b+ dermal dendritic cells and drive protective cutaneous immunity [published correction appears in Immunity. 2015;43(4):830]. Immunity. 2015;43(3):515–526.

96.Riol-Blanco L, Ordovas-Montanes J, Perro M, Naval E, Thiriot A, Alvarez D, Paust S, Wood JN, von Andrian UH. Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasiform skin inflammation. Nature. 2014;510(7503):157–161.

97.Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, Chen S, Trier AM, Xu AZ, Tripathi SV, Luo J, Gao X, Yang L, Hamilton SL, Wang PL, Brestoff JR, Council ML, Brasington R, Schaffer A, Brombacher F, Hsieh CS, Gereau RW, Miller MJ, Chen ZF, Hu H, Davidson S, Liu Q, Kim BS. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. Cell. 2017; 171(1):217–228.

98.Slominski AT. Ultraviolet radiation (UVR) activates central neuro- endocrine-immune system. Photodermatol Photoimmunol Pho- tomed. 2015;31(3):121–123.

99.Tsai T, Veitinger S, Peek I, Busse D, Eckardt J, Vladimirova D, Jovancevic N, Wojcik S, Gisselmann G, Altm¨uller J, St¨ander S, Luger T, Paus R, Cheret J, Hatt H. Two olfactory receptors- OR2A4/7 and OR51B5-differentially affect epidermal pro- liferation and differentiation. Exp Dermatol. 2017;26(1):58–65.

100.Busse D, Kudella P, Gr¨uning NM, Gisselmann G, St¨ander S, Luger T, Jacobsen F, Steinstr¨aßer L, Paus R, Gkogkolou P, B¨ohm M, Hatt H, Benecke H. A synthetic sandalwood odorant induces wound-healing processes in human keratinocytes via the olfactory receptor OR2AT4. J Invest Dermatol. 2014;134(11):2823–2832.

101.Abels C. Intra-epidermal nerve fibres in human skin: back to the roots. Exp Dermatol. 2014;23(4):232–233.

102.Xiao Y, Williams JS, Brownell I. Merkel cells and touch domes: more than mechanosensory functions? Exp Dermatol. 2014; 23(10):692–695.

103.Lloyd DM, McGlone FP, Yosipovitch G. Somatosensory pleasure cir- cuit: from skin to brain and back. Exp Dermatol. 2015;24(5):321–324.

104.Theoharides TC. Neuroendocrinology of mast cells: challenges and controversies. Exp Dermatol. 2017;26(9):751–759.

105.Williams RM, Bienenstock J, Stead RH. Mast cells: the neuro- immune connection. Chem Immunol. 1995;61:208–235.

106.Marshall JS, Bienenstock J. The role of mast cells in inflammatory reactions of the airways, skin and intestine. Curr Opin Immunol. 1994;6(6):853–859.

107.Theoharides TC. The mast cell: a neuroimmunoendocrine master player. Int J Tissue React. 1996;18(1):1–21.

108.Sebastian A, Volk SW, Halai P, Colthurst J, Paus R, Bayat A. Enhanced neurogenic biomarker expression and reinnervation in human acute skin wounds treated by electrical stimulation. J Invest Dermatol. 2017;137(3):737–747.

109.Slominski A, Mihm MC. Potential mechanism of skin response to stress. Int J Dermatol. 1996;35(12):849–851.

110.Slominski A. A nervous breakdown in the skin: stress and the epidermal barrier. J Clin Invest. 2007;117(11):3166–3169.

111.Slominski AT, Bro˙zyna AA, Tuckey RC. Cutaneous glucocorti- coidogenesis and cortisol signaling are defective in psoriasis. J Invest Dermatol. 2017;137(8):1609–1611.

112.Hannen R, Udeh-Momoh C, Upton J, Wright M, Michael A, Gulati A, Rajpopat S, Clayton N, Halsall D, Burrin J, Flower R, Sevilla L, Latorre V, Frame J, Lightman S, Perez P, Philpott M. Dysfunctional skin-derived glucocorticoid synthesis is a pathogenic mechanism of psoriasis. J Invest Dermatol. 2017;137(8):1630–1637.

113.Vukelic S, Stojadinovic O, Pastar I, Rabach M, Krzyzanowska A, Lebrun E, Davis SC, Resnik S, Brem H, Tomic-Canic M. Cortisol synthesis in epidermis is induced by IL-1 and tissue injury. J Biol Chem. 2011;286(12):10265–10275.

114.Ito N, Ito T, Kromminga A, Bettermann A, Takigawa M, Kees F, Straub RH, Paus R. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and syn- thesize cortisol. FASEB J. 2005;19(10):1332–1334.

115.Slominski A, Zbytek B, Semak I, Sweatman T, Wortsman J. CRH stimulates POMC activity and corticosterone production in dermal fibroblasts. J Neuroimmunol. 2005;162(1-2):97–102.

116.Slominski A, Zbytek B, Szczesniewski A, Semak I, Kaminski J, Sweatman T, Wortsman J. CRH stimulation of corticosteroids production in melanocytes is mediated by ACTH. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288(4):E701–E706.

117. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol. 2009;5(7):374–381.

118.Cawley NX, Li Z, Loh YP. 60 years of POMC: biosynthesis, trafficking, and secretion of pro-opiomelanocortin-derived pep- tides. J Mol Endocrinol. 2016;56(4):T77–T97.

119.Slominski A, Roloff B, Curry J, Dahiya M, Szczesniewski A, Wortsman J. The skin produces urocortin. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(2):815–823.

120.Slominski A, Pisarchik A, Tobin DJ, Mazurkiewicz JE, Wortsman J. Differential expression of a cutaneous corticotropin-releasing hormone system. Endocrinology. 2004;145(2):941–950.

121.Ito N, Ito T, Betterman A, Paus R. The human hair bulb is a source and target of CRH. J Invest Dermatol. 2004;122(1):235–237.

122.Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pig- mentation in mammalian skin and its hormonal regulation. Physiol Rev. 2004;84(4):1155–1228.

123.Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, Li W, Janjetovic Z, Postlethwaite A, Zouboulis CC, Tuckey RC. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;137: 107–123.

124.Sarkar MK, Kaplan N, Tsoi LC, Xing X, Liang Y, Swindell WR, Hoover P, Aravind M, Baida G, Clark M, Voorhees JJ, Nair RP, Elder JT, Budunova I, Getsios S, Gudjonsson JE. Endogenous glucocorticoid deficiency in psoriasis promotes inflammation and abnormal differentiation [published correction appears in J Invest Dermatol. 2017;137(12):2665]. J Invest Dermatol. 2017;137(7): 1474–1483.

125.Kim JE, Cho BK, Cho DH, Park HJ. Expression of hypothalamic- pituitary-adrenal axis in common skin diseases: evidence of its association with stress-related disease activity. Acta Derm Venereol. 2013;93(4):387–393.

126.Slominski A. On the role of the corticotropin-releasing hormone signalling system in the aetiology of inflammatory skin disorders. Br J Dermatol. 2009;160(2):229–232.

127.Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, Bolognia J, Sodi S, Ichihashi M, Pawelek JM. UV light and MSH receptors. Ann N Y Acad Sci. 1999;885(1):100–116.

128.Pawelek JM, Chakraborty AK, Osber MP, Orlow SJ, Min KK, Rosenzweig KE, Bolognia JL. Molecular cascades in UV-induced melanogenesis: a central role for melanotropins? Pigment Cell Res. 1992;5(5 Pt 2):348–356.

129.Scholzen TE, Kalden DH, Brzoska T, Fisbeck T, Fastrich M, Schiller M, B¨ohm M, Schwarz T, Armstrong CA, Ansel JC, Luger TA. Expression of proopiomelanocortin peptides in human der- mal microvascular endothelial cells: evidence for a regulation by ultraviolet light and interleukin-1. J Invest Dermatol. 2000; 115(6):1021–1028.

130.Schiller M, Brzoska T, B¨ohm M, Metze D, Scholzen TE, Rougier A, Luger TA. Solar-simulated ultraviolet radiation-induced upregulation of the melanocortin-1 receptor, proopiomelano- cortin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone in human epidermis in vivo. J Invest Dermatol. 2004;122(2):468–476.

131.Skobowiat C, Dowdy JC, Sayre RM, Tuckey RC, Slominski A. Cutaneous hypothalamic-pituitary-adrenal axis homolog: regu- lation by ultraviolet radiation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301(3):E484–E493.

132.B¨ohm M, Wolff I, Scholzen TE, Robinson SJ, Healy E, Luger TA, Schwarz T, Schwarz A. Alpha-melanocyte-stimulating hormone protects from ultraviolet radiation-induced apoptosis and DNA damage. J Biol Chem. 2005;280(7):5795–5802.

133.B¨ohm M, Luger TA, Tobin DJ, Garc´ıa-Borr´on JC. Melanocortin receptor ligands: new horizons for skin biology and clinical dermatology. J Invest Dermatol. 2006;126(9):1966–1975.

134.Kadekaro AL, Chen J, Yang J, Chen S, Jameson J, Swope VB, Cheng T, Kadakia M, Abdel-Malek Z. Alpha-melanocyte- stimulating hormone suppresses oxidative stress through a p53- mediated signaling pathway in human melanocytes. Mol Cancer Res. 2012;10(6):778–786.

135.Abdel-Malek ZA, Kadekaro AL, Swope VB. Stepping up mela- nocytes to the challenge of UV exposure. Pigment Cell Melanoma Res. 2010;23(2):171–186.

136.Skobowiat C, Sayre RM, Dowdy JC, Slominski AT. Ultraviolet radiation regulates cortisol activity in a waveband-dependent manner in human skin ex vivo. Br J Dermatol. 2013;168(3): 595–601. 2004

137.Slominski A, Baker J, Ermak G, Chakraborty A, Pawelek J. Ul- traviolet B stimulates production of corticotropin releasing factor (CRF) by human melanocytes. FEBSLett. 1996;399(1-2):175–176.

138.Zbytek B,Wortsman J, Slominski A.Characterization of a ultraviolet B-induced corticotropin-releasing hormone-proopiomelanocortin system in human melanocytes. Mol Endocrinol. 2006;20(10): 2539–2547.

139.Pisarchik A, Slominski AT. Alternative splicing of CRH-R1 re- ceptors in human and mouse skin: identification of new variants and their differential expression. FASEB J. 2001;15(14): 2754–2756.

140.Zmijewski MA, Slominski AT. CRF1 receptor splicing in epi- dermal keratinocytes: potential biological role and environmental regulations. J Cell Physiol. 2009;218(3):593–602.

141.Slominski A, Zbytek B, Zmijewski M, Slominski RM, Kauser S, Wortsman J, Tobin DJ. Corticotropin releasing hormone and the skin. Front Biosci. 2006;11(1):2230–2248.

142.Zmijewski MA, Slominski AT. Emerging role of alternative splicing of CRF1 receptor in CRF signaling. Acta Biochim Pol. 2010;57(1):1–13.

143.Skobowiat C, Nejati R, Lu L, Williams RW, Slominski AT. Ge- netic variation of the cutaneous HPA axis: an analysis of UVB- induced differential responses. Gene. 2013;530(1):1–7.

144.Kripke ML. Ultraviolet radiation and immunology: something new under the sun–presidential address. Cancer Res. 1994;54(23): 6102–6105.

145.Schwarz A, Navid F, Sparwasser T, Clausen BE, Schwarz T. 1,25- dihydroxyvitamin D exerts similar immunosuppressive effects as UVR but is dispensable for local UVR-induced immunosup- pression. J Invest Dermatol. 2012;132(12):2762–2769.

146.Becklund BR, Severson KS, Vang SV, DeLuca HF. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in- dependent of vitamin D production. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(14):6418–6423.

147.Hiramoto K, Yanagihara N, Sato EF, Inoue M. Ultraviolet B irradiation of the eye activates a nitric oxide-dependent hypo- thalamopituitary proopiomelanocortin pathway and modulates functions of alpha-melanocyte-stimulating hormone-responsive cells. J Invest Dermatol. 2003;120(1):123–127.

148.Hiramoto K, Sato EF. Ultraviolet B radiation to the eye induces pigmentation in the epidermis via the activation of the subunit gp91 phox of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phos- phate oxidase. Clin Exp Dermatol. 2012;37(1):65–67.

149.Hiramoto K, Yamate Y, Kobayashi H, Ishii M, Sato EF, Inoue M. Ultraviolet B irradiation of the mouse eye induces pigmentation of the skin more strongly than does stress loading, by increasing the levels of prohormone convertase 2 and a-melanocyte-stimulating hormone. Clin Exp Dermatol. 2013;38(1):71–76.

150.Hiramoto K, Yamate Y, Sato EF. The effects of ultraviolet eye irradiation on dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice. Photochem Photobiol. 2016;92(5):728–734.

151.Hiramoto K. Ultraviolet A irradiation of the eye activates a nitric oxide-dependent hypothalamo-pituitary pro-opiomelanocortin pathway and modulates the functions of Langerhans cells. J Dermatol. 2009;36(6):335–345.

152.Hiramoto K, Jikumaru M, Yamate Y, Sato EF, Inoue M. Ultra- violet A irradiation of the eye induces immunomodulation of skin and intestine in mice via hypothalomo-pituitary-adrenal path- ways. Arch Dermatol Res. 2009;301(3):239–244.

153.Yamate Y, Hiramoto K, Kasahara E, Jikumaru M, Sato EF, Inoue J, Inoue M. Ultraviolet-A irradiation to the eye modulates in- testinal mucosal functions and properties of mast cells in the mouse. Photochem Photobiol. 2011;87(1):191–198.

154.Hiramoto K, Yamate Y, Kobayashi H, Ishii M. Long-term ul- traviolet A irradiation of the eye induces photoaging of the skin in mice. Arch Dermatol Res. 2012;304(1):39–45.

155.Hiramoto K, Yamate Y, Sugiyama D, Takahashi Y, Mafune E. Tranexamic acid suppresses ultraviolet B eye irradiation-induced melanocyte activation by decreasing the levels of prohormone convertase 2 and alpha-melanocyte-stimulating hormone. Pho- todermatol Photoimmunol Photomed. 2014;30(6):302–307.

156.Hiramoto K, Yamate Y, Yokoyama S. Ultraviolet A eye irradiation ameliorates atopic dermatitis via p53 and clock gene proteins in NC/Nga mice. Photochem Photobiol. 2018;94(2):378–383.

157.Hiramoto K, Yokoyama S, Yamate Y. Ultraviolet A eye irradi- ation ameliorates colon carcinoma induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate through b-endorphin and methionine- enkephalin. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2017; 33(2):84–91.

158.Han M, Ban JJ, Bae JS, Shin CY, Lee DH, Chung JH. UV irra- diation to mouse skin decreases hippocampal neurogenesis and synaptic protein expression via HPA axis activation. Sci Rep. 2017;7(1):15574.

159.Nolan BV, Taylor SL, Liguori A, Feldman SR. Tanning as an addictive behavior: a literature review. Photodermatol Photo- immunol Photomed. 2009;25(1):12–19.

160.Kourosh AS, Harrington CR, Adinoff B. Tanning as a behavioral addiction. Am J Drug Alcohol Abuse. 2010;36(5):284–290.

161.Cui R, Widlund HR, Feige E, Lin JY, Wilensky DL, Igras VE, D'Orazio J, Fung CY, Schanbacher CF, Granter SR, Fisher DE. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hy- perpigmentation. Cell. 2007;128(5):853–864.

162.Slominski A, Plonka PM, Pisarchik A, Smart JL, Tolle V, Wortsman J, Low MJ. Preservation of eumelanin hair pigmen- tation in proopiomelanocortin-deficient mice on a nonagouti (a/a) genetic background. Endocrinology. 2005;146(3):1245–1253.

163.Slominski A, Tobin DJ, Paus R. Does p53 regulate skin pigmen- tation by controlling proopiomelanocortin gene transcription? Pigment Cell Res. 2007;20(4):307–308, author reply 309–310.

164.Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014;21(3):319–329.

165.Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365–408.

166.Tekes K, Gyenge M, Folyovich A, Csaba G. Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain. Horm Metab Res. 2009;41(4):277–280.

167.Tekes K, Gyenge M, Hantos M, Csaba G. Transgenerational hormonal imprinting caused by vitamin A and vitamin D treat- ment of newborn rats. Alterations in the biogenic amine contents of the adult brain. Brain Dev. 2009;31(9):666–670.

168.Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distri- bution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J Chem Neuroanat. 2005;29(1):21–30.

169.Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. FASEB J. 2014;28(6): 2398–2413.

170.Kaneko I, Sabir MS, Dussik CM, Whitfield GK, Karrys A, Hsieh JC, Haussler MR, Meyer MB, Pike JW, Jurutka PW. 1,25- Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hy- droxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. FASEB J. 2015;29(9):4023–4035.

171.Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. FASEB J. 2015;29(6):2207–2222.

172.Slominski A, Semak I, Zjawiony J, Wortsman J, Li W, Szczesniewski A, Tuckey RC. The cytochrome P450scc system opens an alternate pathway of vitamin D3 metabolism. FEBS J. 2005;272(16): 4080–4090.

173.Zmijewski MA, Li W, Chen J, Kim TK, Zjawiony JK, Sweatman TW, Miller DD, Slominski AT. Synthesis and photochemical transformation of 3b,21-dihydroxypregna-5,7-dien-20-one to novel secosteroids that show anti-melanoma activity. Steroids. 2011;76(1-2):193–203.

174.Wierzbicka JM, ˙Zmijewski MA, Piotrowska A, Nedoszytko B, Lange M, Tuckey RC, Slominski AT. Bioactive forms of vitamin D selectively stimulate the skin analog of the hypothalamus- pituitary-adrenal axis in human epidermal keratinocytes. Mol Cell Endocrinol. 2016;437:312–322.

175. Arnheiter H. Evolutionary biology. Eyes viewed from the skin. Nature. 1998;391(6668):632–633.

176.Lerner MR. Tools for investigating functional interactions be- tween ligands and G-protein-coupled receptors. Trends Neurosci. 1994;17(4):142–146.

177.Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. Melanopsin: an opsin in melanophores, brain, and eye. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(1):340–345.

178.Slominski A, Pawelek J. Animals under the sun: effects of ultra- violet radiation on mammalian skin. Clin Dermatol. 1998;16(4): 503–515.

179.Haltaufderhyde K, Ozdeslik RN, Wicks NL, Najera JA, Oancea E. Opsin expression in human epidermal skin. Photochem Photo- biol. 2015;91(1):117–123.

180.Kim HJ, Son ED, Jung JY, Choi H, Lee TR, Shin DW. Violet light down-regulates the expression of specific differentiation markers through Rhodopsin in normal human epidermal keratinocytes. PLoS One. 2013;8(9):e73678.

181.Tsutsumi M, Ikeyama K, Denda S, Nakanishi J, Fuziwara S, Aoki H, Denda M. Expressions of rod and cone photoreceptor-like proteins in human epidermis. Exp Dermatol. 2009;18(6):567–570.

182.Al-Nuaimi Y, Hardman JA, B´ır´o T, Haslam IS, Philpott MP, T´oth BI, Farjo N, Farjo B, Baier G, Watson REB, Grimaldi B, Kloepper JE, Paus R. A meeting of two chronobiological systems: circadian proteins Period1 and BMAL1 modulate the human hair cycle clock. J Invest Dermatol. 2014;134(3):610–619.

183.Zanello SB, Jackson DM, Holick MF. Expression of the circadian clock genes clock and period1 in human skin. J Invest Dermatol. 2000;115(4):757–760.

184.Liebel F, Kaur S, Ruvolo E, Kollias N, Southall MD. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix- degrading enzymes. J Invest Dermatol. 2012;132(7):1901–1907.

185.Fischer MR, Abel M, Lopez Kostka S, Rudolph B, Becker D, von Stebut E. Blue light irradiation suppresses dendritic cells activation in vitro. Exp Dermatol. 2013;22(8):558–560.

186.Toh PP, Bigliardi-Qi M, Yap AM, Sriram G, Bigliardi P. Ex- pression of peropsin in human skin is related to phototransduction of violet light in keratinocytes. Exp Dermatol. 2016;25(12): 1002–1005.

187.de Assis LV, Moraes MN, da Silveira Cruz-Machado S, Castrucci AM. The effect of white light on normal and malignant murine melanocytes: a link between opsins, clock genes, and melano- genesis. Biochim Biophys Acta. 2016;1863(6 Pt A):1119–1133.

188.Wicks NL, Chan JW, Najera JA, Ciriello JM, Oancea E. UVA phototransduction drives early melanin synthesis in human me- lanocytes. Curr Biol. 2011;21(22):1906–1911.

189.Randhawa M, Seo I, Liebel F, Southall MD, Kollias N, Ruvolo E. Visible light induces melanogenesis in human skin through a photoadaptive response. PLoS One. 2015;10(6):e0130949.

190.Bellono NW, Najera JA, Oancea E. UV light activates a Gaq/11- coupled phototransduction pathway in human melanocytes. J Gen Physiol. 2014;143(2):203–214.

191.Bellono NW, Kammel LG, Zimmerman AL, Oancea E. UV light phototransduction activates transient receptor potential A1 ion channels in human melanocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110(6):2383–2388.

192.Hu QM, Yi WJ, Su MY, Jiang S, Xu SZ, Lei TC. Induction of retinal-dependent calcium influx in human melanocytes by UVA or UVB radiation contributes to the stimulation of melanosome transfer. Cell Prolif. 2017;50(6):e12372.

193.Slominski AT, Hardeland R, Reiter RJ. When the circadian clock meets the melanin pigmentary system. J Invest Dermatol. 2015; 135(4):943–945.

194.Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, G¨utlich M, Lemke KR, R¨odl W, Swanson NN, Hitzemann K, Ziegler I. Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. Science. 1994;263(5152):1444–1446.

195.Schallreuter KU, Beazley WD, Hibberts NA, Tobin DJ, Paus R, Wood JM. Pterins in human hair follicle cells and in the syn- chronized murine hair cycle. J Invest Dermatol. 1998;111(4): 545–550.

196.Chavan B, Gillbro JM, Rokos H, Schallreuter KU. GTP cyclo- hydrolase feedback regulatory protein controls cofactor 6-tetra- hydrobiopterin synthesis in the cytosol and in the nucleus of epidermal keratinocytes and melanocytes. J Invest Dermatol. 2006;126(11):2481–2489.

197.Slominski A, Pisarchik A, Semak I, Sweatman T, Szczesniewski A, Wortsman J. Serotoninergic system in hamster skin. J Invest Dermatol. 2002;119(4):934–942.

198.Slominski A, Pisarchik A, Semak I, Sweatman T, Wortsman J, Szczesniewski A, Slugocki G, McNulty J, Kauser S, Tobin DJ, Jing C, Johansson O. Serotoninergic and melatoninergic systems are fully expressed in human skin. FASEB J. 2002;16(8):896–898.

199.Skobowiat C, Slominski AT. Sun-derived infrared A and ultra- violet B radiation: allies or enemies in melanomagenesis? Exp Dermatol. 2016;25(10):760–762.

200.Kimeswenger S, Schwarz A, F¨odinger D, M¨uller S, Pehamberger H, Schwarz T, Jantschitsch C. Infrared A radiation promotes survival of human melanocytes carrying ultraviolet radiation- induced DNA damage. Exp Dermatol. 2016;25(6):447–452.

201.Sun X, Kim A, Nakatani M, Shen Y, Liu L. Distinctive molecular responses to ultraviolet radiation between keratinocytes and melanocytes. Exp Dermatol. 2016;25(9):708–713.

202.Lohan SB, M¨uller R, Albrecht S, Mink K, Tscherch K, Ismaeel F, Lademann J, Rohn S, Meinke MC. Free radicals induced by sunlight in different spectral regions - in vivo versus ex vivo study. Exp Dermatol. 2016;25(5):380–385.

203.Arenas OM, Zaharieva EE, Para A, V´asquez-Doorman C, Petersen CP, Gallio M. Activation of planarian TRPA1 by reactive oxygen species reveals a conserved mechanism for animal noci- ception. Nat Neurosci. 2017;20(12):1686–1693.

204.Noonan FP, De Fabo EC. Immunosuppression by ultraviolet B radiation: initiation by urocanic acid. Immunol Today. 1992; 13(7):250–254.

205.Sreevidya CS, Khaskhely NM, Fukunaga A, Khaskina P, Ullrich SE. Inhibition of photocarcinogenesis by platelet-activating factor or serotonin receptor antagonists. Cancer Res. 2008;68(10): 3978–3984.

206.Walterscheid JP, Nghiem DX, Kazimi N, Nutt LK, McConkey DJ, Norval M, Ullrich SE. Cis-urocanic acid, a sunlight-induced im- munosuppressive factor, activates immune suppression via the 5-HT2A receptor. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(46): 17420–17425.

207.Ullrich SE. Sunlight and skin cancer: lessons from the immune system. Mol Carcinog. 2007;46(8):629–633.

208.Wei YD, Rannug U, Rannug A. UV-induced CYP1A1 gene ex- pression in human cells is mediated by tryptophan. Chem Biol Interact. 1999;118(2):127–140.

209.Fritsche E, Sch¨afer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, H¨ubenthal U, Cline JE, Hajimiragha H, Schroeder P, Klotz LO, Rannug A, F¨urst P, Hanenberg H, Abel J, Krutmann J. Lightening up the UV response by identification of the arylhy- drocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(21):8851–8856.

210. Rannug A, Fritsche E. The aryl hydrocarbon receptor and light. Biol Chem. 2006;387(9):1149–1157.

211.Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA. DNA damage enhances me- lanogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93(3):1087–1092.

212.Gilchrest BA, Park HY, Eller MS, Yaar M. Mechanisms of ul- traviolet light-induced pigmentation. Photochem Photobiol. 1996;63(1):1–10. 2006

213. Blalock JE. The immune system as the sixth sense. J Intern Med. 2005;257(2):126–138.

214.Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communica- tion. Immunol Today. 1994;15(11):504–511.

215.Blalock JE. Harnessing a neural-immune circuit to control in- flammation and shock. J Exp Med. 2002;195(6):F25–F28.

216.Slominski A, Zmijewski MA, Pawelek J. L-tyrosine and L- dihydroxyphenylalanine as hormone-like regulators of melano- cyte functions. Pigment Cell Melanoma Res. 2012;25(1):14–27.

217.Slominski A, Paus R, Schadendorf D. Melanocytes as “sensory” and regulatory cellsin the epidermis. JTheorBiol.1993;164(1):103–120.

218. Slominski A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. Exp Dermatol. 2009;18(9):760–763.

219.Slominski A, Paus R. Are L-tyrosine and L-dopa hormone-like bioregulators? J Theor Biol. 1990;143(1):123–138.

220.Plonka PM, Passeron T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, Slominski A, Kadekaro AL, Hershkovitz D, Peters E, Nordlund JJ, Abdel-Malek Z, Takeda K, Paus R, Ortonne JP, Hearing VJ, Schallreuter KU. What are melanocytes really doing all day long...? Exp Dermatol. 2009;18(9):799–819.

221.Schweintzger NA, Bambach I, Reginato E, Mayer G, Lim´on- Flores AY, Ullrich SE, Byrne SN, Wolf P. Mast cells are required for phototolerance induction and scratching abatement. Exp Dermatol. 2015;24(7):491–496.

222.Alard P, Niizeki H, Hanninen L, Streilein JW. Local ultraviolet B irradiation impairs contact hypersensitivity induction by triggering release of tumor necrosis factor-alpha from mast cells. Involvement of mast cells and Langerhans cells in susceptibility to ultraviolet B. J Invest Dermatol. 1999;113(6):983–990.

223.Siiskonen H, Smorodchenko A, Krause K, Maurer M. Ultraviolet radiation and skin mast cells: Effects, mechanisms and relevance for skin diseases. Exp Dermatol. 2018;27(1):3–8.

224.Slominski A, Paus R. Melanogenesis is coupled to murine anagen: toward new concepts for the role of melanocytes and the regu- lation of melanogenesis in hair growth. J Invest Dermatol. 1993; 101(1, Suppl):90S–97S.

225.Ansell DM, Kloepper JE, Thomason HA, Paus R, Hardman MJ. Exploring the “hair growth-wound healing connection”: anagen phase promotes wound re-epithelialization. J Invest Dermatol. 2011;131(2):518–528.

226.Slominski A, Wortsman J, Plonka PM, Schallreuter KU, Paus R, Tobin DJ. Hair follicle pigmentation. J Invest Dermatol. 2005; 124(1):13–21.

227. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A ‘hairy’ privilege. Trends Immunol. 2005;26(1):32–40.

228. Tokura Y, Hofmann U, M¨uller-R¨over S, Paus R, Wakita H, Yagi H, Seo N, Furukawa F, Takigawa M. Spontaneous hair follicle cycling may influence the development of murine contact pho- tosensitivity by modulating keratinocyte cytokine production. Cell Immunol. 1997;178(2):172–179.

229.Slominski A, Goodman-Snitkoff G, Maurer M, Paus R. Hair cycle-associated changes in splenocyte proliferation. In Vivo. 1997;11(1):101–102.

230.Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of Neural Science. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2013.

231.Kittaka H, Tominaga M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin. Allergol Int. 2017;66(1): 22–30.

232.Leong C, Bigliardi PL, Sriram G, Au VB, Connolly J, Bigliardi-Qi M. Physiological doses of red light induce IL-4 release in co- cultures between human keratinocytes and immune cells. Pho- tochem Photobiol. 2018;94(1):150–157.

233.Jagdeo J, Austin E, Mamalis A, Wong C, Ho D, Siegel DM. Light- emitting diodes in dermatology: a systematic review of random- ized controlled trials [published online ahead of print January 22, 2018]. Lasers Surg Med. 2018.

234.Garza ZCF, Born M, Hilbers PAJ, van Riel NAW, Liebmann J. Visible light therapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities [published online ahead of print July 27, 2017]. Curr Med Chem. 2017.