PNAS · 2024 · Vol. 121 · No. 14 · e2308374121

http://crossmark.crossref.org/dialog/?doi=10.1073/pnas.2308374121&domain=pdf&date_stamp=2024-3-15

ФОТО-НЕЙРО-ИММУНО-ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: КАК УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ РЕГУЛИРУЕТ ОРГАНИЗМ, МОЗГ И ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Radomir M. Slominski, Jake Y. Chen, Chander Raman, Andrzej T. Slominski

Под редакцией Лоуренса Стейнмана, Стэнфордский университет, Стэнфорд, Калифорния; поступила в редакцию 25 октября 2023 г.; принята к печати 6 февраля 2024 г.

Перевод статьи PNAS, 2024, том 121, № 14, e2308374121.

АННОТАЦИЯ

Ультрафиолетовое излучение (УФИ) прежде всего известно своими неблагоприятными эффектами, такими как канцерогенез, старение кожи, повреждение глаз и аутоиммунные заболевания. За исключением роли ультрафиолета B (UVB) в образовании витамина D3, положительное значение УФИ в регуляции гомеостаза остаётся недооценённым. Воздействие УФИ на кожу запускает локальные реакции вследствие образования химических, гормональных, иммунных и нервных сигналов, характер которых определяется хромофорами и глубиной проникновения УФИ в различные отделы кожи. Эти реакции не являются случайными: ими координирует кожная нейро-иммуно-эндокринная система, которая противодействует действию внешних стрессоров и адаптирует локальный гомеостаз к изменяющейся окружающей среде. УФИ индуцирует электрические, химические и биологические сигналы, направляющиеся к мозгу, эндокринной и иммунной системам, а также к другим центральным органам; совместно они регулируют гомеостаз организма. Для достижения этой центральной гомеостатической цели сигналы, индуцированные УФИ, локально интегрируются и передаются через нервы либо посредством гуморальных сигналов, высвобождаемых в кровоток, активируя и/или модулируя координирующие центры и органы. Эти модулирующие эффекты зависят от длин волн UVA и UVB. В результате происходит иммуносупрессия, активация координирующих центров мозга и эндокринной системы и изменение функций различных органов. Поэтому необходимо понять механизмы проникновения электромагнитной энергии УФИ вглубь организма и её влияние на мозг и внутренние органы. Фото-нейро-иммуно-эндокринология может открыть новые терапевтические подходы при зависимостях и расстройствах настроения, аутоиммунных, нейродегенеративных и хронических болевых заболеваниях, а также при патологиях эндокринной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и репродуктивной систем.

Ключевые слова: ультрафиолетовое излучение; кожа; гомеостаз организма; нейроиммуноэндокринология; стресс.

УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ И ОРГАНИЗМ

Кожа постоянно подвергается воздействию различных длин волн солнечного излучения в дневное время. Биологически значимыми диапазонами ультрафиолетового излучения (УФИ) являются UVB (280–315 нм) и UVA (UVA2 = 315–340 нм и UVA1 = 340–400 нм), которые составляют около 3% солнечной энергии, достигающей поверхности Земли (1–4). Любая длина волны короче 290 нм, включая коротковолновую часть UVB и UVC (200–280 нм), фильтруется озоновым слоем атмосферы. Искусственно генерируемое UVC обладает высокой мутагенностью и может быть летальным. UVC от искусственных источников поглощается роговым слоем — наружным нежизнеспособным слоем эпидермиса — и поэтому вызывает ограниченное повреждение жизнеспособных участков кожи по сравнению с UVB (5, 6). UVB составляет лишь около 5% общей УФ-энергии, но примерно в 1000 раз эффективнее UVA в отношении индукции биологических эффектов в коже (7, 8). UVB поглощается эпидермисом и верхней частью сосочкового слоя дермы (4, 9), тогда как UVA проникает глубже, вплоть до глубоких отделов сетчатого слоя дермы (7, 8).

UVA и UVB различаются по механизмам действия. Фенотипические эффекты UVB преимущественно являются следствием его поглощения клеточными хромофорами, включая 7-дегидрохолестерин (7DHC),

ДНК, ароматические аминокислоты и продукты их превращения, пурины, пиримидины, транс-урокановую кислоту, индолы, хиноны, различные типы меланина и их предшественники, ненасыщенные липиды; в меньшей степени они опосредованы образованием активных форм кислорода (ROS) (1–4, 9–19). Эффекты UVA преимущественно опосредованы ROS, при участии ограниченного числа клеточных хромофоров, таких как порфирины, рибофлавин, NADPH и NADH, а также слабого поглощения ДНК (4, 11). Кроме того, UVA образует оксид азота (NO) из нитрозоглутатиона, а нитроксильный NO− также может приводить к окислительному/нитрозативному стрессу (20–22). Таким образом, разные спектральные диапазоны УФИ имеют различающиеся, а в некоторых случаях перекрывающиеся механизмы действия.

Негативные эффекты УФИ на кожу хорошо документированы. Они включают рак кожи, в том числе наиболее частые злокачественные новообразования человека — базальноклеточную и плоскоклеточную карциному, связанные преимущественно с действием UVB (3, 9). Кожная меланома является наиболее летальной опухолью кожи, индуцированной УФИ; в её возникновении могут участвовать и UVB, и UVA (23). UVA играет важную роль в фотостарении кожи, а UVB способствует обострению аутоиммунных заболеваний, например системной красной волчанки (4, 9).

Традиционно положительный эффект УФИ связывали исключительно с превращением под действием UVB 7DHC в витамин D3, который служит прогормоном для активной формы 1,25(OH)2D3 (2, 17, 24, 25). Однако теперь признано, что витамин D может превращаться в несколько биологически активных гидроксипроизводных посредством альтернативных путей активации (26–29), а другие фотопродукты, такие как люмистерол и тахистерол, могут активироваться ферментативным гидроксилированием (30–32), что открывает широкий спектр возможностей. Кроме того, было предложено, что UVB сыграл важную роль в происхождении и эволюции жизни в соответствии с законами термодинамики, в конечном итоге способствуя разнообразию организмов на Земле (1).

ТАБЛИЦА 1. ПРОДУКЦИЯ МЕДИАТОРОВ В КОЖЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ УФИ

Категория медиаторов	Молекулы	Преимущественная длина волны	Фенотипические эффекты
Гипоталамические гормоны (43,62)	CRH	UVC, UVB, UVA	Стимулирует продукцию и процессинг POMC; действует на периферические органы и иммунные клетки через CRH-R1/CRH-R2; может действовать на мозг после прохождения ГЭБ.
CRH-родственные пептиды (1)	Урокортин 1	UVB	Стимуляция POMC; действие на периферические и иммунные клетки через CRH-R1/CRH-R2; возможное действие на мозг после прохождения ГЭБ.
Гипофизарные гормоны (42,62,64)	POMC и ACTH, α-MSH, β-MSH, γ-MSH, β-эндорфин	UVC, UVB; UVA — β-эндорфин	Активация продукции кортизола/кортикостерона; регуляция кожи, иммунной системы и периферических органов через MC- и опиоидные рецепторы; возможное действие в мозге; ACTH может нарушать циркадный ритм.
Опиоиды (45,65)	Мет- и лей-энкефалины	—	Регуляция иммунной системы и периферических тканей через опиоидные рецепторы; действие на мозг после прохождения ГЭБ.
Нейропептиды (46,50)	CGRP и SP	Преимущественно UVB, частично UVA	Регуляция функций кожи через мембранные рецепторы и ноцицептивные эффекты.
Цитокины (47,66)	TNFα, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TGF-β, IL-33	Преимущественно UVB, частично UVA	TNFα, IL-1 и IL-6 активируют HPA-ось; IL-4, IL-10 и TGF-β — прямые иммуносупрессоры; IL-33 имеет контекст-зависимые про- и противовоспалительные функции.
Иммунные клетки (47,66)	Регуляторные T- и B-клетки, LC, DC	Преимущественно UVB, частично UVA	Циркулирующие клетки влияют на системный иммунный ответ и функции других органов.
Антимикробные пептиды (47)	β-дефензины, кателицидин, LL-37	UVB	Антимикробная и иммунорегуляторная активность; регуляция эпидермального барьера.
Биогенные амины и предшественники (58,67)	L-DOPA и дофамин	L-DOPA усиливается UVB/UVA	Действие L-DOPA в мозге; плейотропные периферические эффекты через дофаминергические и адренергические рецепторы; участие в симпатической системе.

Биогенные амины (51,68)	Серотонин	UVB и UVA	Действие в мозге после транспорта через ГЭБ; периферические и иммунные эффекты через серотониновые рецепторы.
Стероиды (62,69)	Кортизол, кортикостерон, прегненолон	UVC и UVB	Глюкокортикоиды подавляют иммунные и другие функции; влияют на мозг при прохождении ГЭБ; кортизол/кортикостерон подавляют HPA-ось; прегненолон — предшественник стероидов.
Секостероиды (17,70)	Витамин D3, люмистерол3, тахистерол3 и производные	UVB	Регуляция кальциевого обмена, опорно-двигательной системы, иммунной, нейроэндокринной, ЖКТ и репродуктивной систем через VDR и альтернативные ядерные рецепторы.
Производное имидазола (71–73)	cis-UCA	UVB	Локальная и системная иммуносупрессия через 5-HT2A и другие рецепторы.
Производные триптофана (74,75)	FITC и другие фотопродукты	UVB	Локальные эффекты через AhR с последствиями для системной иммунной системы.
Метаболиты мелатонина (19,76)	AFMK, AMK, 2- и 4-гидроксимелатонин	UVB и UVA	Цитопротекторная активность; кандидатом на рецептор является AhR.
Мембранные липиды (60,78,79)	PAF и PAF-подобные молекулы	UVB	Локальные и системные иммунорегуляторные функции через PAF-рецептор.
Газы (1,22)	NO и NO−	UVA	Регуляция сосудистых, иммунных, антимикробных и барьерных функций; системные сосудорасширяющие эффекты.
ДНК (3,80)	CPD и 6–4PP	Преимущественно UVB, частично UVA	Иммуносупрессия, стимуляция меланогенеза и локальной активности POMC.

В таблице перечислены гормоны, нейрогормоны/нейромедиаторы и иммунные сигналы, активируемые UVB и/или UVA, либо биологически активные химические вещества, образующиеся в коже. Эти молекулы взаимодействуют со специфическими рецепторами или регуляторными белками, запуская локальные или системные сигнальные пути в ответ на различные длины волн УФИ. Ссылки приведены в скобках.

Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о благоприятных для здоровья эффектах UVB, независимых от классических эффектов витамина D. Например, вероятность развития аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) или рассеянный склероз (РС), значительно увеличивается по мере удаления от экватора (1, 33). Кроме того, имеются данные о положительном влиянии УФИ на сердечно-сосудистую систему, обмен веществ и поведенческие функции (9, 16, 34–38). К сожалению, положительная роль UVA в поддержании гомеостаза организма в значительной степени игнорируется, за исключением некоторых комбинированных методов фототерапии (39). Ниже эти вопросы рассматриваются в контексте точной активации нейроэндокринных и иммунных путей на локальном и системном уровнях.

ЛОКАЛЬНЫЕ НЕЙРО-ИММУНО-ЭНДОКРИННЫЕ ПУТИ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ УФИ

На протяжении более 20 лет кожа рассматривается как периферический нейроэндокринный орган (40, 41), обладающий нейроэндокринными сигнальными системами, являющимися аналогами или предшественниками (42, 43) центральных нейроэндокринных механизмов, участвующих в регуляции гомеостаза организма (44). И эпидермальный, и дермальный компартменты, содержащие резидентные и циркулирующие клетки, способны продуцировать гормоны, нейромедиаторы, биогенные амины и цитокины с нейроэндокринными свойствами (табл. 1). Классические примеры таких медиаторов включают кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) и родственные ему урокортины; пептиды, происходящие из проопиомеланокортина (POMC), включая ACTH, α-MSH и β-эндорфин, а также цитокины, регулирующие их экспрессию; пептиды, происходящие из проэнкефалина (PENK); и другие «гипоталамические» и «гипофизарные» нейрогормоны; лептин, адипокины и другие разнообразные нейропептиды (обзор в 41–43, 45–50). Резидентные клетки кожи способны продуцировать секостероиды, глюкокортикоиды, половые гормоны, гистамин, катехоламины, L-дигидроксифенилаланин (L-DOPA), серотонин, мелатонин, ацетилхолин, гормоны щитовидной железы, эндоканнабиноиды (обзор в 2, 10, 25, 41, 51–59), а также биологически активные липиды и их производные (60). Локальное образование этих медиаторов и их взаимодействие с соответствующими рецепторами регулируют реакции кожи на факторы окружающей среды; часть механизмов следует точным центральным регуляторным алгоритмам, аналогичным

гипоталамо-гипофизарной (HP), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (HPA), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и другим осям (обзор в 10, 42, 46, 48, 57, 61–63).

Образование перечисленных нейроэндокринных и иммунных факторов зависит от длины волны УФИ и контекста воздействия: некоторые из них поступают в кровоток, другие активируют чувствительные нервные окончания кожи (рис. 1). Хорошо известно, например, что UVB стимулирует образование ACTH, α-MSH и β-эндорфина, происходящих из POMC, CRH и родственных ему пептидов, энкефалинов и цитокинов (обзор в 1, 42, 47, 50, 81); некоторые из последних участвуют в модуляции центральной или локальной HPA-оси (61). Кроме того, UVB регулирует экспрессию мишеней рецепторов, сопряжённых с G-белками, включая повышение экспрессии MC1R и CRHR1α и изменение изоформ последнего рецептора (43, 82). UVB может стимулировать продукцию кожных кортикостероидов и одновременно подавлять экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в кератиноцитах (62, 69), что является частью защитного механизма эпидермиса от повреждения УФИ: он поддерживает барьерную функцию и одновременно ограничивает иммунную атаку на подвергшиеся UVB кератиноциты. Интересно, что чем короче длина волны, тем сильнее индуцируется продукция гормонов стресса: наиболее эффективно UVC, затем UVB, а UVA оказывает наименьший эффект (62, 69). UVA стимулирует образование только β-эндорфина и CRH и неэффективно в отношении стимуляции ACTH или стероидогенеза.

Локально индуцированные нейроэндокринные или иммунные факторы, обладающие эндокринными свойствами, могут поступать в кровоток в зависимости от количества солнечной энергии, поглощённой кожей, и воздействовать на гомеостаз организма через центральные координирующие структуры, включая гипоталамус, гипофиз, надпочечники и щитовидную железу, а также через иммунную систему (рис. 1). К таким факторам относятся CRH, урокортины, пептиды POMC и энкефалины (42, 45, 63), IL-1, IL-6 и TNFα (47), которые также действуют на гипоталамус или гипофиз (44, 61, 83). К ним относятся классический кожный посредник UVB — витамин D3 (2, 25), а также недавно описанные прогормоны люмистерол (31) и тахистерол (30). Что касается других пептидов, образующихся в коже, включая гипоталамические факторы (TRH, GHRH), гипофизарные факторы (TSH, окситоцин) или лептин, пока не установлено, стимулирует ли УФИ их высвобождение в системный кровоток с последующим влиянием на гомеостаз; этот вопрос обсуждался в связи с распространёнными формами рака (61).

Что касается биогенных аминов, сообщалось о повышении системного серотонина у определённых групп пациентов после воздействия УФИ (обзор в 68). В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что UVA может вызывать неферментативное превращение L-триптофана в L-5-гидрокситриптофан — непосредственный предшественник серотонина (52). Кроме того, исследования с использованием иммортализованных человеческих кератиноцитов, а также совместных культур кератиноцитов и меланоцитов показали, что низкие дозы UVB (10 мДж/см²) стимулируют образование серотонина, тогда как при дозе, в 10 раз превышающей её и являющейся цитотоксической (100 мДж/см²), наблюдается подавление (51). В этих клеточных культурах UVB подавлял образование дофамина — ингибитора синтеза серотонина, что указывает на потенциальное увеличение накопления серотонина in vivo. Что касается катехоламинов, UVB и в некоторой степени UVA стимулируют меланогенез кожи (3), сопровождающийся увеличением продукции L-DOPA — предшественника меланина и катехоламинов (58). Это может косвенно влиять на продукцию катехоламинов в пигментированной коже, как предполагают наблюдения, согласно которым тирозиназа — лимитирующий фермент меланогенеза — восстанавливает образование катехоламинов у мышей с нокаутом тирозингидроксилазы (84). Наконец, УФИ может влиять на локальное образование эндоканнабиноидов, приводя к изменениям их концентраций в сыворотке человека (85).

Текущая задача состоит в том, чтобы определить, какие системные эффекты обусловлены поступлением индуцированных УФИ биомолекул в кровоток, какие — поступлением активированных УФИ иммунных клеток и какие — прямой активацией чувствительных нервов кожи с последующей передачей сигнала в соответствующие центры мозга (рис. 1) (1). Возможны также различные рефлекторные эффекты, частично обходящие мозг, как было предложено ранее (40). Кожа густо иннервирована соматосенсорными и вегетативными нервами, снабжающими не только эпидермис, но и сенсорными волокнами, достигающими уровня рогового слоя (обзор в 42, 46, 48, 86–88). Нейромедиаторы, опиоиды, эндоканнабиноиды и другие биологически активные молекулы, индуцированные УФИ, включая нейропептиды, могут активировать соответствующие рецепторы на чувствительных нервах, обеспечивая дальнейшую быструю передачу сигнала на центральный уровень (табл. 1). Анатомическая специфичность определяется передачей через черепные или спинномозговые нервы; в последнем случае эффекты зависят от дерматома. Кроме того, вызванные УФИ физико-химические изменения в нежизнеспособных или дифференцирующихся слоях

эпидермиса, таких как зернистый или роговой слой, могут восприниматься нервными окончаниями, снабжающими эти компартменты. Ожидаемый механизм активации может быть сходен с механизмами ноцицепции, зуда и температурной чувствительности, описанными для кожи и других барьерных органов, например желудочно-кишечного тракта, который также обладает нейроэндокринными свойствами (89). Индуцированные УФИ физико-химические изменения, воспринимаемые нервными окончаниями, включают изменения pH, концентраций ионов и ROS — механизмы, являющиеся консервативными для ноцицепции у животных (1, 90).

УФИ-ЗАВИСИМОЕ ОБРАЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ХИМИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Поглощение энергии УФИ кожей приводит к неферментативному образованию биологически активных химических структур, зависящему от длины волны и способности излучения проникать в эпидермальные и дермальные компартменты (табл. 1). Они действуют локально — непосредственно или после ферментативной модификации — через взаимодействие со специфическими рецепторами или регуляторными белками, запускающими оптимальные пути передачи сигнала, направленные на сохранение локального гомеостаза, наиболее соответствующего изменениям окружающей среды, обусловленным УФИ. Они также могут поступать в системный кровоток или воздействовать на нервные окончания и тем самым влиять на общий гомеостаз.

Примером является образование витамина D3 — признанного прогормона — после поглощения электромагнитной энергии UVB B-кольцом 7DHC, с максимумом при 295 нм (обзор в 2, 24). Традиционно витамин D3 активируется гидроксилазами C25 и C1α с образованием 1,25(OH)2D3, который взаимодействует с VDR и вызывает разнообразные фенотипические эффекты посредством гетеродимеризации с соответствующими ретиноидными X-рецепторами в рамках геномного пути (2, 24, 25, 91). Однако теперь признаны альтернативные пути активации витамина D с участием CYP11A1, приводящие к образованию нескольких гидроксипроизводных (27, 28, 59), биологическая активность которых определяется активацией нескольких ядерных рецепторов (92–94). Они образуются в коже и обнаруживаются системно — в сыворотке человека, коже и плаценте (26, 28, 95). Некоторые из этих гидроксипроизводных обнаруживаются и в природных продуктах, например в мёде (96). Фотопродукты предвитамина D3, такие как люмистерол и тахистерол, также активируются ферментами CYP in vivo и обнаруживаются в сыворотке человека (30–32), что опровергает традиционное представление об их биологической неактивности. Примечательно, что в коже гидроксипроизводные D3 могут стимулировать экспрессию различных компонентов сигнальной системы CRH и POMC (97). Они также могут влиять на функции мозга посредством стимуляции центральной серотонинергической системы (98–100). Другие Δ5,7-стеролы — промежуточные продукты синтеза холестерина — и 7DHP, продукт расщепления боковой цепи 7DHC и его гидроксипроизводные, представляют собой потенциально значимые фотопроизводные UVB с биологической активностью (27, 92, 101). В этом контексте 7DHC может служить хромофором для UVB-рецепторов — белков, с которыми эта молекула может связываться, включая сиротские рецепторы ретиноевой кислоты, печёночные X-рецепторы или AhR (30, 93), поскольку предвитамин D3 термодинамически нестабилен и изомеризуется в D3 либо в люмистерол и тахистерол; эти процессы обратимы и зависят от температуры и энергии UVB (17).

ДНК является ещё одним классическим хромофором. После поглощения энергии UVB она может вызывать системную иммуносупрессию, связанную с образованием цикобутановых пиримидиновых димеров (CPD) (80, 102). Повреждение ДНК, индуцированное UVB, и фрагменты, удаляемые в процессе её репарации, способны стимулировать пигментацию меланином и локальную активность POMC (103, 104). Поглощение энергии UVB L-триптофаном может приводить к образованию фотопродуктов, включая FITC, активирующий AhR и вызывающий последующие фенотипические эффекты (74, 75). Аналогично уроковая кислота после поглощения UVB превращается в цис-уроковую кислоту (cis-UCA), которая является мощным системным иммуносупрессором и способна взаимодействовать с серотониновыми рецепторами (71, 72, 105). Мелатонин, продуцируемый в коже из триптофана (56), после поглощения энергии UVB подвергается неферментативному превращению в кинурениновые метаболиты, включая AFMK и AMK (76), обладающие биологической активностью (106, 107). Ещё одним примером молекулы, индуцируемой UVB, является PAF (1-алкил-2-ацетил-глицеро-3-фосфохолин), производное глицерофосфохолинов. PAF является мощным активатором многих типов клеток через мембранные рецепторы (60, 78). Это включает высвобождение микровезикулярных частиц, вызывающих различные локальные и системные иммунологические эффекты (60). Перечисленные системы, преобразующие электромагнитную энергию UVB в биологические эффекты, соответствуют определению фоточувствительных рецепторов UVB, предложенному ранее (108, 109).

Для УФИ более длинноволнового диапазона последние данные показывают, что UVA-фоторецепция в эпидермальных меланоцитах включает механизмы, сходные с фототрансдукцией в глазу (110), или активацию ионных каналов TRPA1 (110–112). Различные опсины, такие как меланопсин и родопсин, а также белки циркадных часов экспрессируются в эпидермальных и дермальных клетках кожи, а их активация может вызывать локальные фенотипические эффекты, включая изменения пигментации меланином (1, 113–123). Такое разнообразие кожной фоторецепции, зависящее от длины волны и энергии УФИ и использующее различные хромофоры, регуляторные белки и пути передачи сигнала, создаёт основу для анализа связи между фотопродуцируемыми молекулами и регуляцией локальных нейроиммуноэндокринных путей. Главная задача заключается в том, чтобы связать эти кожные регуляторные системы с центральными координирующими центрами и иммунной системой.

АКТИВАЦИЯ УФИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Существует несколько примеров активации UVB центральной нейроэндокринной системы через кожу (1), связанной или не связанной с системными иммуносупрессивными эффектами (1, 47). UVB способен активировать центральную HPA-ось, при этом стимуляция коры надпочечников и продукции кортикостерона требует сохранённого гипофиза (63), как и ожидается для классической HPA-оси (44). Эти эффекты также сопровождаются повышением продукции CRH, урокортина, β-эндорфина и ACTH в мозге (63, 124, 125). UVB стимулирует и передачу сигналов POMC в дугообразном ядре гипоталамуса (125). Интересно, что воздействие UVB на кожу быстро — через 60–90 минут после облучения — стимулирует системную центральную продукцию CRH, ACTH, β-эндорфина и кортикостерона, сопровождающуюся иммуносупрессивными эффектами в лимфоцитах селезёнки и происходящую независимо от гипофиза (124). Исследования также показывают, что воздействие UVB (126) или UVA (127) на глаза может активировать центральную HP- или HPA-ось, вызывая последующие положительные фенотипические эффекты не только в коже, но и уменьшая воспалительные реакции в желудочно-кишечном тракте.

Другие важные примеры влияния УФИ на центральную нейроэндокринную систему включают активацию оси «мозг–гонады» с регуляцией полового поведения (128), а также регуляцию пищевого поведения (1) и обмена веществ (35, 129, 130). Кроме того, умеренное воздействие УФИ улучшает обучение и память посредством стимуляции глутаматергической передачи в мозге (36). Однако UVB в зависимости от дозы и частоты воздействия может иметь отрицательные системные эффекты, например вызывать поведение, напоминающее состояние усталости, связанное с повышением сывороточного β-эндорфина (131). Кроме того, UVB и UVA могут приводить к формированию зависимого поведения посредством различных механизмов (1, 50, 64, 67, 81, 132, 133). Вместе с тем УФИ оказывает положительное влияние на настроение и депрессивные расстройства и усиливает чувство благополучия (134).

Таким образом, УФИ способен активировать различные нейроэндокринные механизмы, регулирующие функции мозга, эндокринной и иммунной систем и, по-видимому, периферических органов. Многие из этих механизмов не зависят от образования витамина D под действием UVB. Наиболее ярким примером является благоприятное влияние UVB на развитие и/или прогрессирование рассеянного склероза, которое в значительной степени, по-видимому, не связано с классической передачей сигнала витамина D (9, 135), оцениваемой по образованию 25(OH)D3, экспрессии VDR или активности фермента CYP27B1 (135–137). Поэтому эти эффекты могут быть вторичными по отношению к активации центральных нейроэндокринных осей, примерами которых служат HP- и HPA-оси. Следует отметить, что пептиды, происходящие из POMC, обладают не только противовоспалительными, но также цитопротекторными и нейропротекторными свойствами (42, 82, 138). Однако, поскольку витамин D3 также оказывает защитное действие при PC, необходимо учитывать новые пути метаболизма витамина D, инициируемые CYP11A1, а также пути активации люмистерола и тахистерола, которые могут действовать через альтернативные ядерные рецепторы, отличные от VDR, и независимо от CYP27B1 и 25(OH)D3 (30, 92, 93).

Более глубокое понимание сложных регуляторных механизмов, индуцируемых УФИ, потребует использования инструментов вычислительной биологии и искусственного интеллекта. Однако в базах данных наборов генов пока недостаточно вычислительных ресурсов для описания нейроэндокринной сигнализации. Репозиторий Pathway Annotated List and Gene Signature Electronic Repository (PAGER) (139, 140) показывает, что запрос «neuroendocrine» возвращает только 37 наборов генов из 113 830 PAG, полученных из 37 источников данных. Хотя PAG, например WEX000069 и TAX028307, выявляют дифференциально регулируемые гены, связанные с нейроэндокринной функцией, данных о различных состояниях, при которых УФИ влияет на нейроэндокринные системы, пока нет. Поэтому такие исследования

необходимо проводить и анализировать с помощью строгого биоинформатического сетевого и системно-биологического анализа.

РИСУНОК 1

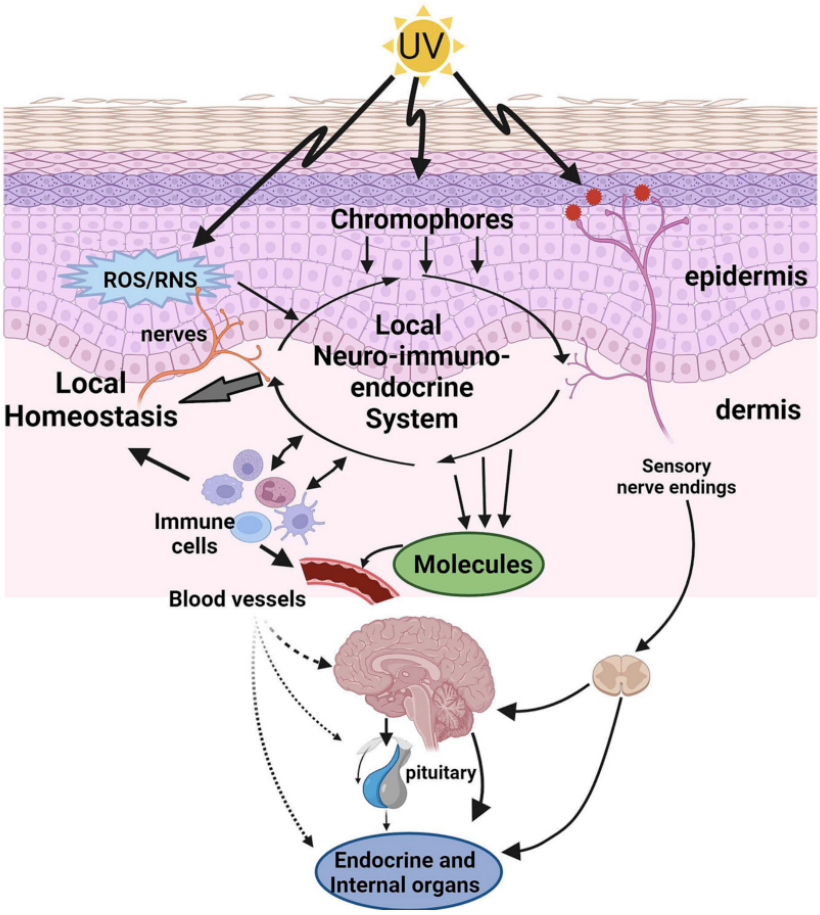


Рис. 1. УФИ активирует нейроиммуноэндокринные пути, приводящие к регуляции локального и общего гомеостаза. Энергия УФИ, поглощённая кожей, вызывает функциональные изменения непосредственно (через хромофоры, ROS/RNS и физико-химические изменения) или косвенно (через клеточную продукцию и высвобождение биомолекул), а их действие координируется локальной нейроиммуноэндокринной системой для регуляции гомеостаза. Локально высвобождаемые молекулы или активированные иммунные клетки (клеточные мессенджеры) могут поступать в системный кровоток и воздействовать на мозг, эндокринные органы и внутренние органы. Кроме того, нервные окончания в коже могут стимулироваться прямо или косвенно, с последующей передачей нервного сигнала в мозг и центральные органы. Все эти элементы координированно участвуют в регуляции системного гомеостаза. UV — ультрафиолетовое излучение; ROS — активные формы кислорода; RNS — активные формы азота.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В этой перспективе мы представили убедительный массив данных, подтверждающих сложную регуляцию центрального и общего гомеостаза организма под действием UVA и особенно UVB, с предсказуемыми общими механизмами. Многие из этих механизмов не зависят или лишь частично зависят от индуцированного UVB образования витамина D. К ним относятся быстрое или медленное включение локальных и центральных нейро-иммуно-эндокринных ответов с участием мозга, эндокринной и иммунной систем и последующим воздействием на периферические органы. Предлагаемые механизмы, обеспечивающие точность таких ответов, включают: 1) взаимодействие с классическими осями, такими как HP, HPA, симпатическая нервная система (SNS) или автономная нервная система (ANS), либо с ключевыми регуляторными центрами мозга, косвенно активируемыми образующимися на периферии «мессенджерами» УФИ, которые точно регулируют гомеостаз в соответствии с потребностями; 2) зависимость от природы образующихся молекул, активирующих соответствующие рецепторы и вызывающих локальные или системные эффекты; 3) активацию кожных фоторецепторов UVA и UVB, недавно идентифицированных в коже; 4) физико-химические изменения, вызванные УФИ в коже (например, изменения pH, ионов и ROS), которые могут активировать или изменять работу чувствительных нервных окончаний с последующей нейронной передачей в мозг либо активацией SNS или ANS, приводящей к «рефлекторным» ответам; и 5)

активацию УФИ иммунных клеток кожи, которые после выхода из неё могут служить клеточными «фотомессенджерами», регулирующими системную иммунную активность или нейроэндокринные ответы (40).

Следует также отметить последние достижения в изучении альтернативных путей активации витамина D и родственных ему люмистерола и тахистерола, определяемых как прогормоны и приводящих к образованию большого числа молекул (70), способных активировать не только VDR, но и несколько альтернативных ядерных рецепторов. Это предлагает новый коперниковский взгляд на биологию витамина D по сравнению со старым птолемеевским представлением, всё ещё сохраняющимся у многих представителей научного сообщества: одна активная молекула 1,25(OH)2D3 и один рецептор — VDR — как отражение действия витамина D. Новые данные не только открывают «ящик Пандоры» научных возможностей, но и показывают, что UVB способен генерировать множество молекул, которые в конечном итоге могут регулировать локальный и общий гомеостаз в зависимости от природы активированного рецептора.

Описанные модели имеют многочисленные терапевтические следствия, выходящие за рамки фототерапии воспалительных заболеваний кожи. К ним относится системная терапия УФИ при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, склеродермия или нейродегенеративные заболевания с аутоиммунным компонентом, примером которых является рассеянный склероз. Кроме того, УФИ-терапия может применяться для лечения зависимостей и расстройств настроения. Однако точный выбор оптимальной узкополосной длины волны для конкретного заболевания при минимальных побочных эффектах для кожи ещё предстоит определить экспериментально и клинически.

Хотя имеется значительный объём данных о том, что УФИ у человека регулирует центральную нейроэндокринную систему (1) и оказывает выраженные системные гомеостатические эффекты, авторы признают определённые ограничения. Точные механизмы действия неизвестны или основаны преимущественно на лабораторных моделях животных, ex vivo-экспериментах на человеческой коже и ограниченных данных у людей. Тем не менее эпидемиологические данные и естественное течение некоторых заболеваний, таких как PC, PA, расстройства настроения или воспалительные заболевания кишечника, указывают на необходимость клинических исследований обоснованного применения УФИ-терапии. Современные неинвазивные методы высокоразрешающей визуализации мозга и организма в сочетании с омикс-подходами способны существенно продвинуть это новое направление фото-нейро-иммуно-эндокринологии и расширить его клинические возможности. С использованием методов системной биологии предполагается получение и моделирование данных на трёх уровнях: повреждение органов, вызванное УФИ, и межорганная эндокринная сигнализация; коммуникация между клеточными популяциями и типами клеток посредством цитокинов и нейрогормонов; внутриклеточная сигнализация на уровне отдельных клеточных типов с помощью мультиомных измерений. Кроме того, использование животных, свободно перемещающихся и ежедневно подвергающихся солнечному воздействию, должно помочь понять, как УФИ влияет на их благополучие и гомеостаз организма, что зависит от вида животного и его экосистемы.

В целом мы собрали экспериментальные и наблюдательные данные, показывающие, что спектры УФИ солнечного излучения оказывают глубокое влияние на системный гомеостаз организма; эти эффекты определяются длиной волны и энергией излучения, природой хромофоров и молекул, образующихся в барьерном органе. Локальные физико-химические изменения, вызываемые солнечным излучением, могут активировать локальные нейро-иммуно-эндокринные механизмы восприятия и регуляции с их последующей проекцией на центральный или системный уровень. Хотя точные механизмы этих взаимодействий ещё предстоит изучить, польза для здоровья и терапевтические возможности при ответственном и обоснованном применении могут перевешивать отрицательные эффекты.

Благодарности. Авторы выражают признательность за поддержку грантов NIH 1R01AR073004-01A1 и R01AR071189-01A1, VA Merit Award № I01BX004293-01A1, DOD W81XWH2210689, R21 AI149267-01A1, R21 MD015319 и ранее полученную поддержку NSF и NIH, которые способствовали развитию представленной концепции. Рисунок 1 создан с использованием BioRender.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. T. Slominski, M. A. Zmijewski, P. M. Plonka, J. P. Szaflarski, R. Paus, How UV light touches the brain and endocrine system through skin, and why. Endocrinology 159, 1992–2007 (2018).
2. M. Wacker, M. F. Holick, Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol. 5, 51–108 (2013).
3. J. D'Orazio, S. Jarrett, A. Amaro-Ortiz, T. Scott, UV radiation and the skin. Int. J. Mol. Sci. 14, 12222–12248 (2013).
4. L. O. Bjorn, Photobiology: The Sience of Life and Light (Springer, New York, NY, ed. 2, 2008).
5. T. Fukui et al., Exploratory clinical trial on the safety and bactericidal effect of 222-nm ultraviolet C irradiation in healthy humans. PLoS One 15, e0235948 (2020).
6. L. Busch et al., Far-UVC- and UVB-induced DNA damage depending on skin type. Exp. Dermatol. 32, 1582–1587 (2023).
7. M. Brenner, V. J. Hearing, The protective role of melanin against UV damage in human skin. Photochem. Photobiol. 84, 539–549 (2008).
8. J. A. Parrish, K. F. Jaenicke, R. R. Anderson, Erythema and melanogenesis action spectra of normal human skin. Photochem. Photobiol. 36, 187–191 (1982).
9. P. H. Hart, M. Norval, S. N. Byrne, L. E. Rhodes, Exposure to ultraviolet radiation in the modulation of human diseases. Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis. 14, 55–81 (2019).
10. A. T. Slominski et al., Sensing the environment: Regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 212, v, vii 1–115 (2012).
11. A. R. Young, Chromophores in human skin. Phys. Med. Biol. 42, 789 (1997).
12. C. S. Cockell, Carbon biochemistry and the ultraviolet radiation environments of F, G, and K main sequence stars. Icarus 141, 399–407 (1999).
13. J. Dworkin, D. Deamer, S. Sandford, L. Allamandola, Self-assembling amphiphilic molecules: Synthesis in simulated interstellar/precometary ices. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, 815–819 (2001).
14. A. Y. Mulkidjanian, D. A. Cherepanov, M. Y. Galperin, Survival of the fittest before the beginning of life: Selection of the first oligonucleotide-like polymers by UV light. BMC Evol. Biol. 3, 12 (2003).
15. J. A. Raven, C. S. Cockell, C. L. De La Rocha, The evolution of inorganic carbon concentrating mechanisms in photosynthesis. Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 363, 2641–2650 (2008).
16. A. Juzeniene et al., Solar radiation and human health. Rep. Progress Phys. 74, 066701 (2011).
17. M. F. Holick, Vitamin D: A millenium perspective. J. Cell Biochem. 88, 296–307 (2003).
18. D. D. Bikle, Vitamin D: An ancient hormone. Exp. Dermatol. 20, 7–13 (2011).
19. A. T. Slominski et al., Melatonin, mitochondria, and the skin. Cell Mol. Life Sci. 74, 3913–3925 (2017), 10.1007/s00018-017-2617-7.
20. D. J. Sexton, A. Muruganandam, D. J. McKenney, B. Mutus, Visible light photochemical release of nitric oxide from S-nitrosoglutathione: Potential photochemotherapeutic applications. Photochem. Photobiol. 59, 463–467 (1994).
21. C. C. Addison, G. A. Gamlen, R. Thompson, The ultra-violet absorption spectra of sodium hyponitrite and sodium α-oxyhyponitrite: The analysis of mixtures with sodium nitrite and nitrate. J. Chem. Soc. 1952, 338–345 (1952).
22. R. A. Serafim, M. C. Primi, G. H. Trossini, E. I. Ferreira, Nitric oxide: State of the art in drug design. Curr. Med. Chem. 19, 386–405 (2012).
23. J. A. Lo, D. E. Fisher, The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. Science 346, 945–949 (2014).
24. M. Hewison et al., Feldman and Pike's Vitamin D (Academic Press, ed. 5, 2024).
25. D. Bikle, S. Christakos, New aspects of vitamin D metabolism and action–Addressing the skin as source and target. Nat. Rev. Endocrinol. 16, 234–252 (2020), 10.1038/s41574-019-0312-5.
26. A. T. Slominski et al., Detection of novel CYP11A1-derived secosteroids in the human epidermis and serum and pig adrenal gland. Sci. Rep. 5, 14875 (2015).
27. A. T. Slominski et al., Novel activities of CYP11A1 and their potential physiological significance. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 151, 25–37 (2015).
28. R. C. Tuckey, C. Y. S. Cheng, A. T. Slominski, The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 186, 4–21 (2019).
29. A. T. Slominski et al., In vivo evidence for a novel pathway of vitamin D(3) metabolism initiated by P450scc and modified by CYP27B1. FASEB J. 26, 3901–3915 (2012).

30. A. T. Slominski et al., Metabolic activation of tachysterol3 to biologically active hydroxyderivatives that act on VDR, AhR, LXRs, and PPARgamma receptors. FASEB J. 36, e22451 (2022).
31. A. T. Slominski et al., Characterization of a new pathway that activates lumisterol in vivo to biologically active hydroxylumisterols. Sci. Rep. 7, 11434 (2017).
32. R. C. Tuckey et al., CYP27A1 acts on the pre-vitamin D3 photoproduct, lumisterol, producing biologically active hydroxy-metabolites. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 181, 1–10 (2018).
33. P. Ostkamp et al., Sunlight exposure exerts immunomodulatory effects to reduce multiple sclerosis severity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 118, e2018457118 (2021).
34. R. B. Weller et al., Does incident solar ultraviolet radiation lower blood pressure? J. Am. Heart Assoc. 9, e013837 (2020).
35. S. Gorman, Sun exposure: An environmental preventer of metabolic dysfunction? Curr. Opin. Endocrine and Metab. Res. 11, 1–8 (2020).
36. H. Zhu et al., Moderate UV exposure enhances learning and memory by promoting a novel glutamate biosynthetic pathway in the brain. Cell 173, 1716–1727.e17 (2018).
37. S. Parikh et al., Food-seeking behavior is triggered by skin ultraviolet exposure in males. Nat. Metab. 4, 883–900 (2022).
38. J. M. Bae et al., Both cardiovascular and cerebrovascular events are decreased following long-term narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with vitiligo: A propensity score matching analysis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 35, 222–229 (2021).
39. E. Archier et al., Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 26 (suppl. 3), 11–21 (2012).
40. A. Slominski, J. Wortsman, Neuroendocrinology of the skin. Endocr. Rev. 21, 457–487 (2000).
41. D. J. Tobin, Biochemistry of human skin–our brain on the outside. Chem. Soc. Rev. 35, 52–67 (2006).
42. A. T. Slominski et al., Neuroendocrine signaling in the skin with a special focus on the epidermal neuropeptides. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 323, C1757–C1776 (2022).
43. A. T. Slominski et al., Key role of CRF in the skin stress response system. Endocr. Rev. 34, 827–884 (2013).
44. G. P. Chrousos, Stress and disorders of the stress system. Nat. Rev. Endocrinol. 5, 374–381 (2009).
45. A. T. Slominski et al., Regulated proenkephalin expression in human skin and cultured skin cells. J. Invest. Dermatol. 131, 613–622 (2011).
46. Y. Ramot, M. Bohm, R. Paus, Translational neuroendocrinology of human skin: Concepts and perspectives. Trends Mol. Med. 27, 60–74 (2021).
47. J. J. Bernard, R. L. Gallo, J. Krutmann, Photoimmunology: How ultraviolet radiation affects the immune system. Nat. Rev. Immunol. 19, 688–701 (2019).
48. L. Marek-Jozefowicz et al., Molecular mechanisms of neurogenic inflammation of the skin. Int. J. Mol. Sci. 24, 5001 (2023).
49. Z. T. Anderson, A. D. Dawson, A. T. Slominski, M. L. Harris, Current insights into the role of neuropeptide Y in skin physiology and pathology. Front. Endocrinol. (Lausanne) 13, 838434 (2022).
50. C. R. Moattari, R. D. Granstein, Neuropeptides and neurohormones in immune, inflammatory and cellular responses to ultraviolet radiation. Acta Physiol. 232, e13644 (2021).
51. A. T. Slominski et al., Characterization of serotonin and N-acetylserotonin systems in the human epidermis and skin cells. J. Pineal. Res. 68, e12626 (2020).
52. K. U. Schallreuter et al., Blunted epidermal L-tryptophan metabolism in vitiligo affects immune response and ROS scavenging by Fenton chemistry, part 1: Epidermal H2O2/ONOO(-)-mediated stress abrogates tryptophan hydroxylase and dopa decarboxylase activities, leading to low serotonin and melatonin levels. FASEB J. 26, 2457–2470 (2012).
53. S. A. Grando, M. R. Pittelkow, K. U. Schallreuter, Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: Physiological and clinical significance. J. Invest. Dermatol. 126, 1948–1965 (2006).
54. K. U. Schallreuter, Epidermal adrenergic signal transduction as part of the neuronal network in the human epidermis. J. Investig Dermatol. Symp. Proc. 2, 37–40 (1997).
55. S. A. Grando, K. Kawashima, I. Wessler, A historic perspective on the current progress in elucidation of the biologic significance of non-neuronal acetylcholine. Int. Immunopharmacol. 81, 106289 (2020).
56. A. T. Slominski et al., Melatonin: A cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. J. Invest. Dermatol. 138, 490–499 (2018).
57. T. Bíró, B. I. Tóth, G. Haskó, R. Paus, P. Pacher, The endocannabinoid system of the skin in health and disease: Novel perspectives and therapeutic opportunities. Trends Pharmacol. Sci. 30, 411–420 (2009).

58. R. M. Slominski et al., Melanoma, melanin, and melanogenesis: The Yin and Yang relationship. Front. Oncol. 12, 842496 (2022).
59. R. M. Slominski et al., The significance of CYP11A1 expression in skin physiology and pathology. Mol. Cell Endocrinol. 530, 111238 (2021).
60. T. C. Frommeyer et al., UVB-induced microvesicle particle release and its effects on the cutaneous microenvironment. Front. Immunol. 13, 880850 (2022).
61. R. M. Slominski, C. Raman, J. Y. Chen, A. T. Slominski, How cancer hijacks the body's homeostasis through the neuroendocrine system. Trends Neurosci. 46, 263–275 (2023).
62. C. Skobowiat, J. C. Dowdy, R. M. Sayre, R. C. Tuckey, A. Slominski, Cutaneous hypothalamic-pituitary-adrenal axis homolog: Regulation by ultraviolet radiation. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 301, E484–493 (2011).
63. C. Skobowiat, A. T. Slominski, UVB activates hypothalamic-pituitary-adrenal axis in C57BL/6 mice. J. Invest. Dermatol. 135, 1638–1648 (2015).
64. G. L. Fell, K. C. Robinson, J. Mao, C. J. Woolf, D. E. Fisher, Skin beta-endorphin mediates addiction to UV light. Cell 157, 1527–1534 (2014).
65. H. Shime et al., Proenkephalin(+) regulatory T cells expanded by ultraviolet B exposure maintain skin homeostasis with a healing function. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 117, 20696–20705 (2020).
66. P. H. Hart, M. Norval, More than effects in skin: Ultraviolet radiation-induced changes in immune cells in human blood. Front. Immunol. 12, 694086 (2021).
67. P. M. Aubert et al., Dopamine efflux in response to ultraviolet radiation in addicted sunbed users. Psychiatry Res. Neuroimag. 251, 7–14 (2016).
68. A. Slominski, J. Wortsman, D. J. Tobin, The cutaneous serotoninergic/melatoninergic system: Securing a place under the sun. FASEB J. 19, 176–194 (2005).
69. C. Skobowiat, R. M. Sayre, J. C. Dowdy, A. T. Slominski, Ultraviolet radiation regulates cortisol activity in a waveband-dependent manner in human skin ex vivo. Br. J. Dermatol. 168, 595–601 (2013).
70. A. T. Slominski, R. C. Tuckey, A. M. Jetten, M. F. Holick, Recent advances in vitamin D biology: Something new under the sun. J. Invest. Dermatol. 143, 2340–2342 (2023).
71. J. P. Walterscheid et al., Cis-urocanic acid, a sunlight-induced immunosuppressive factor, activates immune suppression via the 5-HT2A receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103, 17420–17425 (2006).
72. S. E. Ullrich, Sunlight and skin cancer: Lessons from the immune system. Mol. Carcinog. 46, 629–633 (2007).
73. F. P. Noonan, E. C. De Fabo, Immunosuppression by ultraviolet B radiation: Initiation by urocanic acid. Immunol. Today 13, 250–254 (1992).
74. A. Rannug, E. Fritsche, The aryl hydrocarbon receptor and light. Biol. Chem. 387, 1149–1157 (2006).
75. E. Fritsche et al., Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104, 8851–8856 (2007).
76. T. W. Fischer et al., Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell-free systems. FASEB J. 20, 1564–1566 (2006).
77. A. T. Slominski et al., Melatonin and its metabolites can serve as agonists on the aryl hydrocarbon receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Int. J. Mol. Sci. 24, 15496 (2023).
78. L. A. Barber et al., Expression of the platelet-activating factor receptor results in enhanced ultraviolet B radiation-induced apoptosis in a human epidermal cell line. J. Biol. Chem. 273, 18891–18897 (1998).
79. L. Liu et al., Keratinocyte-derived microvesicle particles mediate ultraviolet B radiation-induced systemic immunosuppression. J. Clin. Invest. 131, e144963 (2021).
80. M. L. Kripke, P. A. Cox, L. G. Alas, D. B. Yarosh, Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89, 7516–7520 (1992).
81. N. T. Nguyen, D. E. Fisher, MITF and UV responses in skin: From pigmentation to addiction. Pigment Cell Melanoma Res. 32, 224–236 (2019).
82. V. B. Swope, Z. A. Abdel-Malek, MC1R: Front and center in the bright side of dark eumelanin and DNA repair. Int. J. Mol. Sci. 19, 2667 (2018). 8 of 8 https://doi.org/10.1073/pnas.2308374121 pnas.org
83. A. V. Turnbull, C. L. Rivier, Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: Actions and mechanisms of action. Physiol. Rev. 79, 1–71 (1999).
84. G. Eisenhofer et al., Tyrosinase: A developmentally specific major determinant of peripheral dopamine. FASEB J. 17, 1248–1255 (2003).
85. S. J. Felton et al., Serum endocannabinoids and N-acyl ethanolamines and the influence of simulated solar UVR exposure in humans in vivo. Photochem. Photobiol. Sci. 16, 564–574 (2017).
86. L. Misery, K. Loser, S. Stander, Sensitive skin. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 30 (suppl 1), 2–8 (2016).
87. J. E. Choi, A. Di Nardo, Skin neurogenic inflammation. Semin. Immunopathol. 40, 249–259 (2018).

88. D. Roosterman, T. Goerge, S. W. Schneider, N. W. Bunnett, M. Steinhoff, Neuronal control of skin function: The skin as a neuroimmunoendocrine organ. Physiol. Rev. 86, 1309–1379 (2006).
89. E. A. Mayer, K. Nance, S. Chen, The gut-brain axis. Annu. Rev. Med. 73, 439–453 (2022).
90. O. M. Arenas et al., Activation of planarian TRPA1 by reactive oxygen species reveals a conserved mechanism for animal nociception. Nat. Neurosci. 20, 1686–1693 (2017).
91. R. Bouillon et al., Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. Endocr. Rev. 40, 1109–1151 (2019).
92. A. T. Slominski et al., Photoprotective properties of vitamin D and lumisterol hydroxyderivatives. Cell Biochem. Biophys. 78, 165–180 (2020).
93. A. T. Slominski et al., Vitamin D and lumisterol derivatives can act on liver X receptors (LXRs). Sci. Rep. 11, 8002 (2021).
94. Y. Song et al., Molecular and structural basis of interactions of vitamin D3 hydroxyderivatives with aryl hydrocarbon receptor (AhR): An integrated experimental and computational study. Int. J. Biol. Macromol. 209, 1111–1123 (2022).
95. C. Jenkinson et al., Simultaneous measurement of 13 circulating vitamin D3 and D2 mono and dihydroxy metabolites using liquid chromatography mass spectrometry. Clin. Chem. Lab Med. 59, 1642–1652 (2021).
96. T. K. Kim et al., Detection of 7-dehydrocholesterol and vitamin D3 derivatives in honey. Molecules 25, 2583 (2020).
97. J. M. Wierzbicka et al., Bioactive forms of vitamin D selectively stimulate the skin analog of the hypothalamus--pituitary-adrenal axis in human epidermal keratinocytes. Mol. Cell Endocrinol. 437, 312–322 (2016).
98. R. P. Patrick, B. N. Ames, Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: Relevance for autism. FASEB J 28, 2398–2413 (2014).
99. I. Kaneko et al., 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: Implication for behavioral influences of vitamin D. FASEB J. 29, 4023–4035 (2015).
100. R. P. Patrick, B. N. Ames, 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. 29, 2207–2222 (2015).
101. A. T. Slominski et al., Sequential metabolism of 7-dehydrocholesterol to steroidal 5,7-dienes in adrenal glands and its biological implication in the skin. PLoS One 4, e4309 (2009).
102. C. Nishigori et al., Evidence that DNA damage triggers interleukin 10 cytokine production in UV-irradiated murine keratinocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93, 10354–10359 (1996).
103. M. S. Eller, K. Ostrom, B. A. Gilchrest, DNA damage enhances melanogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93, 1087–1092 (1996).
104. B. A. Gilchrest, H. Y. Park, M. S. Eller, M. Yaar, Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. Photochem. Photobiol. 63, 1–10 (1996).
105. C. S. Sreevidya, N. M. Khaskhely, A. Fukunaga, P. Khaskina, S. E. Ullrich, Inhibition of photocarcinogenesis by platelet-activating factor or serotonin receptor antagonists. Cancer Res. 68, 3978–3984 (2008).
106. Z. Janjetovic et al., Melatonin and its metabolites protect human melanocytes against UVB-induced damage: Involvement of NRF2-mediated pathways. Sci. Rep. 7, 1274 (2017).
107. T. K. Kim et al., Metabolism of melatonin and biological activity of intermediates of melatoninergic pathway in human skin cells. FASEB J. 27, 2742–2755 (2013).
108. J. M. Pawelek et al., Molecular cascades in UV-induced melanogenesis: A central role for melanotropins? Pigment Cell Res. 5, 348–356 (1992).
109. A. Slominski, J. Pawelek, Animals under the sun: Effects of ultraviolet radiation on mammalian skin. Clin. Dermatol. 16, 503–515 (1998).
110. N. W. Bellono, J. A. Najera, E. Oancea, UV light activates a Galphaq/11-coupled phototransduction pathway in human melanocytes. J. Gen. Physiol. 143, 203–214 (2014).
111. N. W. Bellono, L. G. Kammel, A. L. Zimmerman, E. Oancea, UV light phototransduction activates transient receptor potential A1 ion channels in human melanocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110, 2383–2388 (2013).
112. Q. M. Hu et al., Induction of retinal-dependent calcium influx in human melanocytes by UVA or UVB radiation contributes to the stimulation of melanosome transfer. Cell Prolif. 50, e12372 (2017).
113. K. Haltaufderhyde, R. N. Ozdeslik, N. L. Wicks, J. A. Najera, E. Oancea, Opsin expression in human epidermal skin. Photochem. Photobiol. 91, 117–123 (2015).
114. H. J. Kim et al., Violet light down-regulates the expression of specific differentiation markers through Rhodopsin in normal human epidermal keratinocytes. PLoS One 8, e73678 (2013).
115. M. Tsutsumi et al., Expressions of rod and cone photoreceptor-like proteins in human epidermis. Exp. Dermatol. 18, 567–570 (2009).

116. Y. Al-Nuaimi et al., A meeting of two chronobiological systems: Circadian proteins Period1 and BMAL1 modulate the human hair cycle clock. J. Invest. Dermatol. 134, 610–619 (2014).
117. S. B. Zanello, D. M. Jackson, M. F. Holick, Expression of the circadian clock genes clock and period1 in human skin. J. Invest. Dermatol. 115, 757–760 (2000).
118. Y. Lan, Y. Wang, H. Lu, Opsin 3 is a key regulator of ultraviolet A-induced photoageing in human dermal fibroblast cells. Br. J. Dermatol. 182, 1228–1244 (2020).
119. R. Karthikeyan, W. I. L. Davies, L. Gunhaga, Non-image-forming functional roles of OPN3, OPN4 and OPN5 photopigments. J. Photochem. Photobiol. 15, 100177 (2023).
120. L. E. Olinski, E. M. Lin, E. Oancea, Illuminating insights into opsin 3 function in the skin. Adv. Biol. Regul. 75, 100668 (2020).
121. L. V. de Assis, M. N. Moraes, S. da Silveira Cruz-Machado, A. M. Castrucci, The effect of white light on normal and malignant murine melanocytes: A link between opsins, clock genes, and melanogenesis. Biochim. Biophys. Acta 1863, 1119–1133 (2016).
122. N. L. Wicks, J. W. Chan, J. A. Najera, J. M. Ciriello, E. Oancea, UVA phototransduction drives early melanin synthesis in human melanocytes. Curr. Biol. 21, 1906–1911 (2011).
123. M. Randhawa et al., Visible light induces melanogenesis in human skin through a photoadaptive response. PLoS One 10, e0130949 (2015).
124. C. Skobowiat, A. E. Postlethwaite, A. T. Slominski, Skin exposure to ultraviolet B rapidly activates systemic neuroendocrine and immunosuppressive responses. Photochem. Photobiol. 93, 1008–1015 (2017).
125. C. Skobowiat, A. T. Slominski, Ultraviolet B stimulates proopiomelanocortin signalling in the arcuate nucleus of the hypothalamus in mice. Exp. Dermatol. 25, 120–123 (2016).
126. K. Hiramoto, N. Yanagihara, E. F. Sato, M. Inoue, Ultraviolet B irradiation of the eye activates a nitric oxide--dependent hypothalamopituitary proopiomelanocortin pathway and modulates functions of alpha- melanocyte--stimulating hormone-responsive cells. J. Invest. Dermatol. 120, 123–127 (2003).
127. K. Hiramoto, M. Jikumaru, Y. Yamate, E. F. Sato, M. Inoue, Ultraviolet A irradiation of the eye induces immunomodulation of skin and intestine in mice via hypothalomo-pituitary-adrenal pathways. Arch. Dermatol. Res. 301, 239–244 (2009).
128. R. Parikh et al., Skin exposure to UVB light induces a skin-brain-gonad axis and sexual behavior. Cell Rep. 36, 109579 (2021).
129. C. Dieguez, R. Nogueiras, Sun exposure stimulates appetite in males. Nat. Metab. 4, 796–797 (2022).
130. A. L. Ferguson et al., Exposure to solar ultraviolet radiation limits diet-induced weight gain, increases liver triglycerides and prevents the early signs of cardiovascular disease in mice. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 29, 633–638 (2019).
131. A. L. Hermann et al., beta-Endorphin mediates radiation therapy fatigue. Sci. Adv. 8, eabn6025 (2022).
132. L. V. Kemeny et al., Vitamin D deficiency exacerbates UV/endorphin and opioid addiction. Sci. Adv. 7, eabe4577 (2021).
133. K. Iacopetta, L. E. Collins-Praino, F. T. Buisman-Pijlman, M. R. Hutchinson, Can neuroimmune mechanisms explain the link between ultraviolet light (UV) exposure and addictive behavior? Brain Behav. Immunity 73, 125–132 (2018).
134. B. I. Veleva, R. L. van Bezooijen, V. G. M. Chel, M. E. Numans, M. A. A. Caljouw, Effect of ultraviolet light on mood, depressive disorders and well-being. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 34, 288–297 (2018).
135. A. A. Irving, S. J. Marling, J. Seeman, L. A. Plum, H. F. DeLuca, UV light suppression of EAE (a mouse model of multiple sclerosis) is independent of vitamin D and its receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 116, 22552–22555 (2019).
136. Y. Wang, S. J. Marling, V. M. Martino, J. M. Prahl, H. F. Deluca, The absence of 25-hydroxyvitamin D3–1alpha-hydroxylase potentiates the suppression of EAE in mice by ultraviolet light. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 163, 98–102 (2016).
137. Y. Wang, S. J. Marling, J. G. Zhu, K. S. Severson, H. F. DeLuca, Development of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice requires vitamin D and the vitamin D receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 109, 8501–8504 (2012).
138. A. Slominski, J. Wortsman, T. Luger, R. Paus, S. Solomon, Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. Physiol. Rev. 80, 979–1020 (2000).
139. Z. Yue et al., PAGER-CoV: A comprehensive collection of pathways, annotated gene-lists and gene signatures for coronavirus disease studies. Nucleic Acids Res. 49, D589–D599 (2021).
140. Z. Yue, R. Slominski, S. Bharti, J. Y. Chen, PAGER web APP: An interactive, online gene set and network interpretation tool for functional genomics. Front. Genet. 13, 820361 (2022).