

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИЛИ ОБОСТРЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ СТРЕССЕ

Малюкова К.А., Гуляева И.Л., Сивакова Л.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: malchrisan@gmail.com

В патогенезе развития заболеваний кожи значительная роль принадлежит реакциям стресса. В частности, стресс оказывает влияние на течение таких заболеваний, как, например, атопический дерматит и псориаз. Стресс сопровождается выработкой многих химических веществ, включая катехоламины и глюкокортикоиды, так называемых, «адаптивные гормоны». Избыток этих гормонов приводит к появлению нарушений в организме, в том числе со стороны кожи. Это связано с многообразием их эффектов. В частности, глюкокортикоиды оказывают влияние на обмен веществ, иммунную систему, участвуют в регуляции поддержания гомеостаза. На фоне стресса в коже снижается синтез белка, начинают преобладать процессы катаболизма. Влияние глюкокортикоидов тормозит продукцию коллагена и гиалуроновой кислоты. При некоторых заболеваниях возможно появление стрий, что в большей степени обусловлено именно снижением эластических свойств кожи в связи с торможением роста и делением фибробластов. Со стороны кожи при стрессе также появляется склонность к рецидивирующим инфекционным процессам. Помимо всего прочего, высокие концентрации глюкокортикоидов в организме способствуют инволюции лимфоидной ткани и приводят к нарушению адекватного иммунного ответа.

Ключевые слова: стресс, глюкокортикоиды, кожа, кожные заболевания, дерматиты

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF FORMATION AND EXACERBATION OF SKIN DISEASES UNDER STRESS

Malyukova Ch.A., Gulyaeva I.L., Sivakova L.V.

Federal state budgetary educational institution of higher education «Perm state medical University named after academician E.A. Wagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: malchrisan@gmail.com

Stress reactions play a significant role in the pathogenesis of the development of skin diseases. In particular, stress influences the course of diseases such as atopic dermatitis and psoriasis. Stress is accompanied by the production of catecholamines and glucocorticoids, the so-called «adaptive hormones». An excess of these hormones leads to development of disorders in the body, including skin ones. It is related to the variety of their effects. In particular, glucocorticoids affect the metabolism, the immune system, they are also involved in the regulation of homeostasis maintenance. While being under stress in the skin protein synthesis decreases and catabolic processes start to prevail. Glucocorticoids inhibit the production of collagen and hyaluronic acid. Striae may appear during some diseases, mostly due to the decrease of the elastic properties of the skin because of the inhibition of the growth and division of fibroblasts. Also on the part of the skin there is a tendency to development of recurrent infectious processes under stress. High concentrations of glucocorticoids promote the involution of lymphoid tissue and lead to the disturbance of an adequate immune response.

Keywords: stress, glucocorticoids, skin, skin diseases, dermatitis

У стресса, присутствующего в жизни современного человека практически постоянно, множество негативных последствий, особенно для здоровья. В результате негативного опыта появляются и обостряются многие заболевания, ведь в подобных условиях мобилизируются силы всего организма. Соответственно, допустимо предположение, что стресс накладывает определенный «отпечаток» и на кожу человека, а значит может запускать развитие и усложнять течение кожных заболеваний. Интересно рассмотреть данную гипотезу с точки зрения физиологии и более подробно изучить существование таких механизмов.

Цель исследования: путем исследовательской работы установить наличие и подробное действие патологических механизмов

формирования и обострения кожных заболеваний в условиях стресса.

Материал и методы исследования: в процессе исследования авторами статьи применялись такие теоретические методы, как обзор, анализ и синтез. Материалом исследования стали источники информации, включающие в себя современную отечественную и зарубежную литературу, а также научные источники в сети Интернет.

В настоящее время термин «стресс» трактуется как универсальная неспецифическая реакция организма, направленная на повышение резистентности и возникающая в ответ на повреждение, на действие чрезвычайных раздражителей. Это реакция нейрогормональная, то есть протекает с участием эндокринной и нервной систем – ре-

гуляторных систем организма. Это реакция неспецифическая, так как повышение резистентности в ответ на повреждение происходит независимо от природы патогенного агента. Впервые в медицине термин «стресс» использовал канадский физиолог Г. Селье в 1936 году.

Со стороны нервной системы в большей степени имеет значение симпатический отдел вегетативной нервной системы. Активация симпатoadреналовой системы сопровождается выделением в кровь из мозгового вещества надпочечников катехоламинов. В свою очередь катехоламины оказывают на органы и ткани различные эффекты, направленные на увеличение мощности функционирования этих органов и тканей в ответ на повреждение. В частности, под влиянием катехоламинов происходит централизация кровотока, то есть перераспределение крови к жизненно-важным органам. Перераспределение крови осуществляется за счет спазма сосудов кожи и внутренних органов. Спазм сосудов является следствием воздействия катехоламинов на α_1 -адренорецепторы гладких миоцитов артериол. Таким образом, кровоток перераспределяется к мозгу и сердцу, но при этом страдают другие органы и ткани, в частности кожа.

Кожа человека представляет собой интеграцию функциональных элементов и играет существенную роль в гомеостазе организма в целом [1]. Кожа является механическим барьером для разного рода антигенов, принимает участие в обмене веществ, выполняет дыхательную функцию, а также терморегуляционную и выделительную. Нарушение нормального кровотока в коже неизбежно скажется на качестве ее трофики. Также изменение кровотока отразится на нарушении функций кожи.

В целом, за счет катехоламинов осуществляется мобилизация жизненных ресурсов, направленная на усиление мышечной и мозговой деятельности путем активации систем кровообращения и дыхания [2].

Все чрезвычайные раздражители, рефлекторно возбуждая кору и лимбико-ретикулярную систему, вызывают освобождение норадреналина клетками гипоталамуса, а норадреналин посредством адренореактивных рецепторов и структур ретикулярной формации воздействует на симпатические центры головного мозга, активируя тем самым симпатoadреналовую систему [3]. На фоне активации симпатической системы усиливается образование релизинг-факторов в гипоталамусе. Вследствие сосудистой связи гипоталамуса и гипофиза кортиколиберин достигает клеток передней доли

гипофиза и стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), который, действуя на надпочечники, вызывает усиление выработки глюкокортикоидов и выброс их в кровь, способствуя повышению сопротивляемости организма чрезвычайным факторам. Глюкокортикоиды вовлечены в регуляцию широкого спектра функций поддержания гомеостаза, включая регуляцию энергетического обеспечения и модуляцию иммунного ответа [4]. При стрессе уровень кортизола может значительно измениться, также как и кривая суточных колебаний [5]. В норме уровень кортизола подвержен суточным колебаниям. Уровень этого гормона увеличивается во время сна, достигает максимума к моменту пробуждения, затем постепенно снижается. Как известно, глюкокортикоиды реализуют основные эффекты стресса. Эти гормоны оказывают влияние на обмен углеводов, жиров и белков, а также водно-электролитный обмен. Глюкокортикоиды оказывают влияние на различные органы и системы, ослабляют реакции воспаления и аллергии. В высокой концентрации оказывают ииуннодепрессивное действие. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система играет важную роль в реализации стресс-реакции.

Рецепторы АКТГ – это мембранные рецепторы, связанные с G-белком. АКТГ связывается со специфическими рецепторами, в результате чего активируется аденилатциклаза. Уровень цАМФ, таким образом, увеличивается. При участии цАМФ активируются ферменты синтеза глюкокортикоидов.

Рецептор глюкокортикоидов присутствует в ядерных клетках. В цитоплазме клетки – мишени рецептор находится в комплексе с молекулярными шаперонами (например, с белком теплового шока hsp90); при связывании кортизола с рецептором молекула шаперона отсоединяется, а комплекс «кортизол–рецептор» перемещается в ядро клетки-мишени [4]. Этот комплекс связывается с определенной областью ДНК, в результате чего активируются специфические гены. Содержание определенных белков изменяется.

Нарушения белкового метаболизма являются одной из важных составляющих ответной реакции организма на стрессовые воздействия [6]. Клетки эпидермиса и дермы, также как и другие клетки, реагируют на стресс увеличением выработки стрессорных белков (heat shock proteins, Hsp).

Глюкокортикоиды оказывают существенное влияние на обмен веществ, в частности на обмен белка. В коже под влиянием этих гормонов синтез белка снижается,

а распад белка увеличивается. То есть в коже преобладают процессы катаболизма. Это может приводить к появлению участков атрофии и замедленному заживлению ран.

Также известно, что глюкокортикоиды тормозят рост и деление фибробластов, тормозят продукцию коллагена и гиалуроновой кислоты. Под их влиянием также снижается активность сальных желез. Все это может приводить к нарушению структуры кожи, к появлению морщин. Закупорка сальных желез возможна на фоне избыточной себопродукции, вызванной гиперпродукцией АКТГ и катехоламинов. Закупорка сальных желез может вызывать усиленный рост и размножение бактерий – *Cutibacterium acnes*, вызывающих одно из самых распространенных кожных заболеваний [7].

Глюкокортикоиды подавляют фазу анагена цикла роста волоса, вызывая нарушение отрастания волос, ведущее к облысению [4]. Фаза анагена – это период наиболее активного роста волос.

Влияние на липидный обмен в целом проявляется активацией липолиза. Но с другой стороны на фоне гипергликемии (влияние глюкокортикоидов на углеводный обмен) синтез жира повышается в области лица и туловища. При этом на коже возможно образование стрий. В большей степени появление стрий обусловлено снижением эластических свойств вследствие торможения роста и деления фибробластов.

Значительное увеличение кортизола может оказывать иммуносупрессивное влияние, которое включает подавление синтеза антител, угнетение фагоцитоза, секрецию цитокинов. В высоких концентрациях глюкокортикоиды могут приводить к инволюции лимфоидной ткани, подавлять образование Т-лимфоцитов. Отмечается снижение образования в частности Т-хелперов, которые принимают участие не только в клеточном, но и в гуморальном иммунном ответе. Следовательно, будет наблюдаться недостаточная выработка иммуноглобулинов. Нарушение адекватного иммунного ответа может приводить к распространенным инфекционным процессам, в том числе со стороны кожи.

Известно, что чрезмерная секреция глюкокортикоидов оказывает уже не адаптивное, а повреждающее действие. Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное действие. При избытке глюкокортикоидов происходит чрезмерное подавление воспалительного ответа как защитного механизма. Это также может приводить к рецидивирующим инфекционным процессам, в частности со стороны кожи.

В механизме развития многих заболеваний кожи большую роль играет нейрогенное

воспаление. Как известно, иннервация кожи хорошо выражена. При атопическом дерматите отмечается гипериннервация кожи и дисбаланс выработки нейропептидов [8]. При стрессе повышается выработка нейропептидов. Нейропептиды и нейротрофины служат локальными стрессовыми факторами, опосредованно влияющими на нейрогенное воспаление. Фактор роста нервов (NGF) способствует вызванной стрессом кожной гипериннервации, тем самым оказывая влияние на развитие аллергического воспаления и стрессовую реакцию кожи.

Таким образом, важную роль играет выброс из нервных окончаний кожи нейропептидов. К нейропептидам относится субстанция Р. Субстанция Р участвует в механизме высвобождения гистамина из тучных клеток кожи [9]. В свою очередь гистамин способствует повышению проницаемости сосудистой стенки, расширению артериол и прекапилляров, увеличению секреции слизи. Так, например, при крапивнице эффекты гистамина проявляются в виде гиперемии и образования волдырей. Процесс сопровождается кожным зудом. При атопическом дерматите нейропептиды, воздействуя на тучные клетки, способствуют высвобождению медиаторов. Сосудистая реакция, опосредованная участием медиаторов нейрогенного воспаления, приводит к гиперемии, одной из характерных черт розацеа и эритемы [10]. Субстанция Р также может стимулировать высвобождение различных цитокинов из моноцитов и Т-клеток, в том числе IL-1, IL-6 и IL-12, что приводит к пролиферации Т-клеток и развитию иммунного воспаления. Таким образом, субстанция Р является одним из основных медиаторов нейрогенного воспаления.

В развитие нейрогенного воспаления вовлечены также нейротрофины. К нейротрофинам относится фактор роста нервов (NGF), основным источником которого в коже являются кератиноциты. NGF способствует нейрогенному воспалению, стимулируя высвобождение цитокинов из тучных клеток кожи. В фибробластах NGF индуцирует пролиферацию, миграцию и дифференцировку в миофибробласты, которые могут играть жизненно важную роль в заживлении кожных ран [5].

Таким образом, тучные клетки кожи являются центральным звеном кожных стрессовых реакций. В коже они расположены вблизи нервных окончаний и кровеносных сосудов, где являются первой линией защиты врожденного иммунитета.

Под действием стрессовых факторов активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), нарушаются свободнорадикальные

процессы. Речь идет о так называемом «оксидантном стрессе». Так, активация перекисного окисления липидов и изменения со стороны антиоксидантных ферментов наблюдаются на фоне витилиго. У пациентов с витилиго установлено также снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [11]. Чрезмерно выраженное перекисное окисление липидов приводит к активации фосфолипазы А₂, что ведет к высвобождению арахидоновой кислоты. Это обуславливает повышенный синтез активирующих воспалительные процессы медиаторов воспаления – простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, образующихся из арахидоновой кислоты.

При длительном действии стрессора или при воздействии мощного стрессора стадия резистентности может перейти в стадию истощения [2]. При этом истощаются запасы катехоламинов и формируется кортикостероидная недостаточность. Неадекватность реакции на стрессовые ситуации приводит к гипофункции надпочечников, которые снижают выброс «адаптивных гормонов», то есть в таких случаях происходит снижение функции стресс-реализующей системы, поэтому не происходит адаптации, а сразу возникает «стадия истощения» [1]. Так, снижение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне атопического дерматита будет приводить к снижению противовоспалительного эффекта глюкокортикоидов. Полагают, что снижение способности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы продуцировать необходимое при стрессе количество кортикостероидов у страдающих атопическим дерматитом пациентов приводит к нарушению механизмов функционирования иммунной системы и способствует развитию кожной воспалительной реакции [12]. Истощение симпатической нервной системы вследствие продолжительного перенапряжения организма вызывает снижение уровня катехоламинов, регулирующих содержание цАМФ и соответственно пролиферацию клеток, что может способствовать обострению псориаза [13].

При стрессе понижается бактерицидная активность нейтрофильных лейкоцитов, что приводит к нарушению их фагоцитарной функции [1]. Нарушение фагоцитоза может стать причиной развития рецидивирующих инфекций. Патогенные микроорганизмы, которым в условиях отсутствия стресса, кожа способна сопротивляться, начинают оказывать свое влияние на состояние кожных покровов. К ним относятся условно-патогенные грибы рода

Malassezia – возбудители себорейного дерматита, а также присутствующая на коже большинства здоровых людей *Cutibacterium acnes* – возбудитель акне.

Результаты исследования и их обсуждение

Итогами исследования стало достижение цели, а именно выяснение наличия и механизмов воздействия стресса на манифестирование и развитие кожных заболеваний. В процессе был подробно рассмотрен каждый из путей формирования дерматологических проблем с точки зрения патофизиологии, как на молекулярном, так и на более высоких уровнях организации.

Выводы

Анализ современных литературных данных о проблеме влияния стресса на кожу позволяет сделать вывод, что одними из наиболее значимых факторов, приводящих к развитию и возникновению рецидивов хронических кожных заболеваний, снижению адаптационных и стресс-протективных возможностей кожи, являются постоянное психоэмоциональное напряжение и хронические стрессы. Особенно зависимыми от стрессового фактора являются такие заболевания кожи, как акне, себорейный и атопический дерматиты, псориаз, розацеа, экзема и витилиго. Также результатом длительного влияния стресса является повышенная сухость и чувствительность кожи, ускорение ее старения, развитие воспалительных реакций и активация условно-патогенной флоры. Избыточное количество глюкокортикоидов при стрессе снижает продукцию коллагена и гиалуроновой кислоты. Кроме этого, высокие концентрации этих гормонов тормозят рост и деление фибробластов. В случае развития стадии истощения стресса формируется недостаточность катехоламинов и кортикостероидов, что также оказывает неблагоприятное влияние на состояние кожи и способствует обострению кожных заболеваний. Высокие концентрации глюкокортикоидов способствуют инволюции лимфоидной ткани, нарушают адекватный иммунный ответ, что способствует развитию инфекционных процессов, в том числе и со стороны кожи.

Список литературы

1. Апчел А.В. Клинико-иммунологические подходы коррекции адаптационных возможностей у военнослужащих с хроническими дерматозами: дис. ... д-ра мед. наук СПб.: ВМедА, 2017. 295 с.
2. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделькин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник Перм. гос. ун-та. Пермь, 2011. 267 с.

3. Виру А.А. Механизм общей адаптации // Успехи физиол. наук. 1980. Т. 11. № 4. С. 27–46.
4. Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е. Глюкокортикоиды: от теории к практике: учебное пособие. Благовещенск, 2006. 77 с.
5. Chen Y., Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging // *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014. № 13 (3). P. 177-190.
6. Жигулина В.В. Влияние стресса на кожу и развитие кожных заболеваний (обзор литературы) // *Верхневолжский медицинский журнал*. 2014. Т. 12, № 3. С. 31-34.
7. Brüggemann H., Henne A., Hoster Fr., Liesegang H., Wiezer A. The Complete Genome Sequence of *Propionibacterium Acnes*, a Commensal of Human Skin // *Science*. 2004. P. 671–673.
8. Мирзоян В.Л., Разнаговский К.И., Монахов К.Н. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2018. С. 20.
9. Орлова Е.А., Молотилев Б.А. Нейропептиды и «Нейрогенное воспаление» в патогенезе крапивницы // *Практическая медицина*. 2011. № 51. С. 99.
10. Buddenkotte J., Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea // *F1000Research* 2018 № 7: F1000 Faculty Rev-1885.
11. Блюмина В. А., Хаирова О. А. Современные представления о роли оксидативного стресса в процессе меланогенеза и возможности восстановления антиоксидантного баланса с помощью препаратов супероксиддисмутазы на примере Дисмутина (DISMUTIN-J PF) // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 25. С. 14-18.
12. Buske-Kirschbaum A., Jobst S., Wustmans A. Attenuated free cortisol response to psychological stress in children with atopic dermatitis // *Psychosom. Med*. 1997. № 59. P. 419–426.
13. Береговая А.А., Беловол А.Н. Оценка обмена катехоламинов в динамике прогрессирования псориаза // *Вестник проблем биологии и медицины*. 2015. Т. 1. № 2 (118). С. 103-107.
14. Smith S.M., Vale W.W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress // *Dialogues Clin Neurosci*. 2006. 8 (4): P. 383–395.
15. Месова А.М. Иммунологическая реактивность, перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность при стрессе (литературный обзор) // *Вестник КазНМУ* 2016. № 4. С. 309-312.