

**DOI 10.26886/2523-6946.1(4)2020.1****UDC 616.5-007]612.1/43(075)****STEROID HORMONE DYSREGULATORY OF ROSACEA: Part I****V. V. Bocharova, MD, PhD, DSc**<http://orcid.org/0000-0001-7346-770X>[veronika.bocharova.80@gmail.com](mailto:veronika.bocharova.80@gmail.com)

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

*The subject of the study – rosacea. The aim of the work is to clarify the ways of influence of dysregulatory steroid hormonal mechanisms on the stages of rosacea development. The data that indicate a certain stage of inclusion of different ways of responding to physiological or pathological hormonal changes of steroid sex and non-sex ovarian hormones in relation to: mechanisms of their production rate, discrete secretion, cascade involvement of neurosecretetes of protein and peptide nature (neurotransmitters and, target organs, which affects the clinical manifestations of different stages of dermatosis.*

*Keywords: rosacea, steroid hormones (sexual and asexual), neurotransmitters.*

*В. В. Бочарова, доктор медичних наук. Стероїдні гормональні дисрегуляторні механізми розацеа / Одеський національний медичний університет, Україна, Одеса*

*Предмет дослідження – розацеа. Мета роботи – уточнити шляхи впливу дисрегуляторних стероїдних гормональних механізмів на етапи розвитку розацеа. Приведені дані, які свідчать про певну етапність включення різних шляхів реагування на фізіологічні чи патологічні гормональні зміни стероїдних статевих та нестатевих гормонів яєчників стосовно: механізмів швидкості їх продукції, дискретності секреції, каскадного залучення нейросекретів білкової*

*та пептидної природи (нейротрансмітерів) та послідовності ушкодження клітин-, тканин-, органів-мішеней, що впливає на клінічні прояви різних стадій дерматозу.*

*Ключові слова: розацеа, гормони стероїдні (статеві та нестатеві), нейротрансмітери.*

Чтобы понять биологический смысл участия (или неучастия) половых гормонов женщины в развитии (или – отсутствии) реакции приливов при розацеа, следует исходить от «азов» фундаментальных биологических наук, так как эти гормоны (от греч. *hormaino* – побуждать, приводить в движение) принадлежат к группе биологически активных соединений, которые среди своих многочисленных функций участвуют и в поддержании гомеостазиса, входя в одну из «функциональных систем», которая в содружестве с другими функциональными системами определяет постоянство «внутренней среды организма».

Французский физиолог К. Бернар, предложивший этот термин, подразумевал под ним совокупность жидких сред организма (кровь, лимфа, ликвор, тканевая жидкость), омывающих клеточные элементы и принимающие непосредственное участие в процессах метаболизма.

Для указанных жидких сред функцию транспорта в них различных веществ выполняет вода, она же составляет основную массу этих сложных растворов (полиэлектролитов). Вода обладает уникальными биологическими свойствами:

1) является универсальным растворителем для веществ, в молекулах которых имеются полярные (заряженные) группы (соли, сахара, простые спирты), она может как разрывать молекулярные и межмолекулярные связи, так и образовывать растворы; причем, в растворенном виде вещество ее не разрушает, а взаимодействует с ней, образуя соединения;

2) способна принимать специфическую полимерную форму, отражающую конфигурацию растворенного вещества;

3) обладая значительными силами сцепления своих молекул, она обеспечивает сохранение формы и плотности живых клеток;

4) молекулы жидкой воды (имеющей неоднородную «рыхлую структуру», состоящую из кластеров и пустот), находятся в состоянии непрерывного обмена между теми из них, которые являются прочно связанными между собой (образуя «кластеры» из сотен ориентированных молекул т. н. «связанной» воды) и теми, которые являясь «свободными» образуют «пустоты»;

5) высокая теплоемкость и теплоотдача воды играет значительную роль в процессах терморегуляции организма;

6) участие в метаболических реакциях воды реализуется за счет ее различных свойств (способностей): стабилизировать структуру многих высокомолекулярных соединений, внутриклеточных образований и самих клеток, тканей и органов, а также обеспечивать их опорные функции при сохранении тургора, формы и положения (т. н. «ГИДРОСТАТИЧЕСКИЙ СКЕЛЕТ»), переносить гормоны, метаболиты, электролиты, а также транспортировать их через мембраны клеток и сосудистую стенку в целом, что играет важную роль и при розацеа.

Гормоны, обладая высокой активностью, эффективны в чрезвычайно низких концентрациях ( $10^{-6}$  –  $10^{-12}$  моль/л) они выполняют также важную роль как сигнальные молекулы (что очень важно для начала развития розацеа):

1) во-первых, передают различную информацию, в том числе о метаболических потребностях и их удовлетворении в центральную нервную систему (ЦНС);

2) во-вторых, обеспечивают информационное взаимодействие клеток, в том числе ЦНС и вегетативной нервной системы (ВНС), а также в плазме крови, органах-мишенях, железах внутренней секреции и в процессах метаболизма в организме.

Избирательно реагирующие на гормоны и отвечающие специфическими эффектами на них органы, ткани, клетки называются, соответственно, «мишенями». Применительно к половым гормонам «реакция» мишеней относится к внутриклеточному типу, так как рецепторы к ним имеют цитозольное происхождение и, локализуясь первоначально в цитоплазме, они затем (вторично) накапливаются в ядре, предварительно перейдя в него в виде гормон-рецепторного комплекса.

**Материалы к дискуссии.** Ответит или не ответит клетка-мишень на гормон зависит от свойств её рецепторов (специфичности, пластичности и др.), их наборов и подтипов на этой клетке, а также от интенсивности гормонального воздействия. Под пластичностью подразумевается постоянная изменчивость количества и плотности рецепторов, как на всей поверхности клетки, так и в определенных её участках и концентрирование их на одном из полюсов клетки (при полном увеличении их количества) и/или так называемая «интернализация» клеткой комплекса «гормон – рецептор» и последующее его разрушение лизосомами.

Таким образом, при розацеа, «срабатывание» двух механизмов (интенсивности воздействия половых гормонов и их интернализации/разрушения на уровне нейронов в определенном (ых) центре (ах) ЦНС и/или ВНС) наступает избыток их в «нейроне (ах) – мишени (ях)», на что клетка отвечает компенсаторно снижением ее чувствительности к соответствующему гормону и ослаблению ее ответа на него. Однако, клетки – мишени способны тонко реагировать на интенсивность

гормонального воздействия не только изменением числа рецепторов, но и сродством (чувствительностью) к гормону. По всей видимости при розацеа эти физиологические механизмы в нейроне-мишени соответствующего «центра» нарушены, что делает ее повышено чувствительной к воздействию половых гормонов и «корректирует» ее ответы на происходящие изменения.

Какие возможные механизмы могут иметь место при этом?

Если проанализировать механизмы рецепции разных стероидных гормонов, то обращает на себя внимание, что к разным из них как «половым» (эстрадиол, андрогены), так и не к «половым» (глюкокортикоиды и минералокортикоиды) структурная организация цитоплазматических рецепторов одинакова, как одинаковым является и механизм их «работы» по «доставке» в ядро клетки этих гормонов:

- 1) **образование** гормон-рецепторного комплекса (конформационные изменения в цитозоле);
- 2) **удаление** из комплекса низкомолекулярных веществ;
- 3) **перенос** очищенного компонента в ядро клетки – мишени;
- 4) **перестройка** структур хроматина;
- 5) **активация** генов в соответствующих местах.

Это происходит благодаря способности гормон-рецепторного комплекса связываться с:

- всеми компонентами хроматина;
- ДНК и РНК;
- некоторыми белками (кислыми и основными).

Но, кроме этого механизма ряд эффектов стероидных гормонов осуществляется вне ядра (на посттранскрипционном уровне) благодаря взаимодействию с:

- а) рецепторами рибосом плазматической мембраны;
- б) компонентами цитоскелета.

Имеются данные и о том, что еще «до» того, как стероидный гормон «попадает» в клетку – мишень, он специфически связывается со специфическими белками ее мембраны, ими затем транспортируется и после этого или связывается с цитоплазматическими рецепторами или, не связываясь с рецептором, транспортируется непосредственно к ядру. При этом определенную роль играют J-белки, как в проведении, так и во внутриклеточном взаимодействии гормонов.

Таким образом, будет или не будет какой-то из стероидных гормонов менять функциональную активность нейрона-мишени, может зависеть от функционирования всех (более 10 !!!) этапов этого «клеточного» механизма; если эти процессы отразить в «действиях» это соответственно будут:

- 1) **интенсивность** гормоноводействия на нейрон – мишень;
- 2) **связывание** «подошедшего» гормона со специфическим белком наружной мембраны нейрона – мишени;
- 3) **проведение** гормона с помощью этого белка через мембрану;
- 4) **«транспортировка»** проведенного через наружную мембрану гормона к «ядерному» рецептору;
- 5) **соединение** «проведенного» гормона с цитоплазматическим рецептором;
- 6) **образование** комплекса гормон – рецептор;
- 7) **удаление** из комплекса низкомолекулярных веществ;
- 8) **перенос** «очищенного» компонента гормон – рецептора через ядерную мембрану;
- 9) **связывание** «перенесенного» через ядерную мембрану «очищенного» компонента гормон – рецептора с внутриядерными структурами:

- -хроматином;
- -ДНК, РНК;
- -кислыми и основными белками.

Подобные процессы происходят с участием разных стероидных гормонов и в других клетках-мишенях (в том числе тех структур, которые поражаются при розацеа – кожа и ее придатки, сосуды, нервы и другие), причем в некоторых из них они накапливаются и взаимодействуют в различных соотношениях и инициируют ответы различной интенсивности.

Таким образом, место образования гормон-рецепторного комплекса в клетке (внутри ее или на поверхности) и определяет механизм постмембранного действия гормонов. Для стероидных (как и некоторых других) гормонов, применительно к участию их в развитии как реакции приливов, так и других проявлений розацеа, важными являются:

- 1) их функция контроля генетического аппарата;
- 2) множественная локализация их синтеза в организме;
- 3) множественные пути их поступления к клеткам-мишеням (и другим регулирующим клеткам);
- 4) возможность воспроизводить противоположные эффекты в разных тканях (одному и тому же гормону);
- 5) определять и синхронизировать биологические ритмы метаболических процессов и физиологических функций; самим поступать во внутреннюю среду с определенным ритмом;
- 6) осуществлять «настройку» гормонзависимых физиологических процессов к экзогенным гормонам!!!

Стероидные гормоны (в частности, и половые), а также простагландины (из семейства эйкозаноидов) – это 2 самостоятельные группы согласно химической классификации (две другие –

производные аминокислот и белково-пептидные гормоны) производимые в гипофиззависимых железах внутренней секреции (половых и коре надпочечников), устанавливающих отношения с аденогипофизом по принципу положительных (прямых) и отрицательных (обратных) связей. Из гипофизнезависимых желез внутренней секреции выделяют околощитовидные, мозговое вещество надпочечников, параганглии, эпифиз; они также имеют большое значение при розацеа.

Химическая природа стероидных гормонов и определяет особенности их синтеза и выделения – они не хранятся в клетках в виде капельных включений, а выделяются по мере синтеза; скорость их секреции, по сравнению с нейромедиаторами, небольшая (от  $2 \times 10^{-6}$  до  $0,4 \times 10^{-2}$  г/сутки) и что важно для розацеа, она зависит от возрастных периодов развития женского организма (периоды полового созревания, репродуктивный период, менопауза, старость), а также от функционального состояния организма (менструальный цикл, беременность, наличие психоэмоционального стресса).

С учетом того, что гормоны в эндокринных клетках секретируются под влиянием специфических стимулов дискретно (то есть, порциями, а не непрерывно и равномерно) на этот их секреторный гормональный ритм (обусловленный специфичностью их синтеза, депонирования и транспорта) в свою очередь влияют другие экзо- и эндогенные ритмы (синхронизаторы) и применительно к проблеме розацеа играют роль такие из них: 1) **внешние** «синхронизаторы» – метеорологические (инсоляция, температура), социальные; 2) **внутренние** (эндогенные ритмы), в том числе сформированные в связи с циклическими природными явлениями.

Среди эндогенных синхронизаторов в отношении проблемы розацеа играет роль эпифиз, определяющий ритмы не только сна и



бодрствования, метаболических процессов, но и – менструальных циклов, температуры (что очень важно при розацеа), а также таких биологически активных соединений как мелатонин (вырабатывается ночью) и серотонин (вырабатывается днём).

Концентрация гормона коркового вещества надпочечников (кортизола), играющего антистрессовую роль, достигает максимального значения перед пробуждением (утром), а за 2-3 часа до этого увеличивается концентрация соответствующего тропного (от греческого «tropes» - направляю) гормона гипофиза (кортикотропина).

На циркадный (околосуточный) биоритм половых гормонов (как и других, в том числе гипофизарных) влияет гипоталамус (особенно – супрахиазматические ядра и некоторые нейропептиды (субстанция Р).

Стероидные гормоны гидрофобны и транспортируются они белками – переносчиками (альбуминами и глобулинами).

Применительно к секреторной роли гормонов стероидные гормоны могут действовать ауто-, изо-, пара-, телекринно. Однако, для патологических приливов розацеа следует обратить внимание и на нейрокринное действие нейростимуляторов белковой и пептидной природы, которые высвобождаясь из окончаний нейросекреторных клеток оказывают действие на такие важные структуры, как:

1) ЦНС (в том числе изменяют чувствительность рецепторов постсинаптических мембран);

2) сосуды (взаимодействуя с периферическими органами через кровь, в которую выводятся, в частности, нейропептиды из нервных окончаний в сосудах).

С учетом ранее обозначенного механизма внутриклеточного образования характерного для стероидных гормонов (гормон-рецепторного комплекса) они оказывают самое медленное воздействие в клетке (в рассматриваемом нами аспекте начала

возможных «розацеа-приливов» - в нейроне) через экспрессию генов, с образованием генов вещества РНК которые, в свою очередь, инициируют синтез белков. Способностью избирательно влиять на генные механизмы (в частности транскрипцию генов в ядре клетки) обладают и пептидные гормоны, которые, однако, свои эффекты могут реализовать и с поверхности наружной мембраны клетки (как опосредованно – через вторые посредники, так и прямо – поступая внутрь клетки и «включая» механизм интернализации гормон-рецепторного комплекса).

Возможно, что и внутри «нейронов-мишеней» центров ЦНС и ВНС осуществляется взаимодействие разных гормонов, причём в разных формах - блокировки, усиления или ослабление эффектов друг друга (как это происходит в клетках-мишенях других органов):

1) в случае однонаправленного действия гормонов (“синергизм”) действие одного из них усиливает влияние другого; к примеру – двух стероидов (эстрогены и глюкокортикоиды) в отношении секреции молочной железы;

2) в случаях повышения концентрации соответствующих рецепторов разных гормонов резко повышается чувствительность клеток-мишеней, то есть, происходит процесс так называемый “сенсбилизации рецепторов” (облегчающие эффекты); за счёт такого механизма облегчения проведения внутрь клетки разных гормонов происходит “перекрестное” их влияние на внутриклеточные процессы;

3) может наблюдаться еще один эффект взаимодействия разных гормонов на одной клетке – так называемые “пермиссивные эффекты”, когда на уровне надпороговых концентраций одного гормона «разрешается» действие другого гормона (это осуществляется как на уровне рецепторов, так и синтеза белка, а также на уровне вторых посредников);

4) кроме вышеперечисленных «усиливающих» эффектов может отмечаться и «антагонизм» - то есть, разнонаправленное действие гормонов по отношению к регулируемому процессу.

Указанными рецепторными и генетическими механизмами внутриклеточной регуляции гормонального действия эти процессы не ограничиваются, а реализуются также с помощью G-белков, ферментов, вторых посредников.

Именно гены определяют тип синтезируемого конкретного гормона в клетке, а другие гормоны, в свою очередь, регулируют работу самих генов. Кроме этих, важными для понимания происходящих патологических событий при розацеа - приливах, являются и механизмы реализации нервной регуляции, особенно - со стороны гипоталамо-гипофизарной системы.

Химическая природа гормона, тип его гормоно-рецепторного взаимодействия, механизмы трансмембранного проведения и внутриклеточного усиления сигнала, определяют и «время жизни» гормона; стероидные (в том числе, половые гормоны) относятся к «длительнолатентным» (их действие направлено на геном клетки с образованием специфических белков). «Латентный период» (время от момента их рецепции до появления специфического ответного сигнала на них) исчисляется в минутах (например, кортизол – до 100 минут), часах или даже днях (разные формы витамина D) тогда как у «коротколатентных» – секунды (адреналин – 10 секунд, норадреналин – 15 секунд). Патогенетически значимым для розацеа-приливов являются и внутриклеточные механизмы распада гормон-рецепторного комплекса или самого гормона в лизосомах и/или его деградация (после взаимодействия с рецептором).

Кроме, гландулоцитов желез внутренней секреции, расположенных на периферии (корковое вещество надпочечников,

половые железы – яичники у женщин) «участниками» в синтезе стероидов являются и нейросекреторные клетки, которые сочетают морфологические признаки гландулоцитов и нейронов, проводниковую и экзокринную функции и продуцируют целый ряд соединений обладающих гормональным влиянием.

**Выводы.** Стероидные гормональные дисрегуляторные механизмы могут влиять на возможность возникновения розацеа различным образом:

1) в физиологические периоды (полового созревания и изменений функционального состояния организма женщины – менструация, беременность, лактация) за счет меньшей скорости их секреции по сравнению с нейромедиаторами;

2) путем разбалансирования дискретного механизма их секреции под влиянием патологического воздействия синхронизаторов (внешних – инсоляция, температура; внутренних – эндогенные биоритмы);

3) на возникновение приливов в стадию прерозацеа влияют не только стероидные (половые и неполовые) гормоны, но и нейрокринное действие нейросекретов белковой и пептидной природы, выделяющихся из окончаний нейросекреторных клеток;

4) «мишенями» воздействия вышеперечисленных гормональных сигнальных молекул могут быть нейроны различных центров вегетативной и центральной нервной систем;

5) внутриклеточная регуляция гормонального действия на клетки-мишени осуществляется различными механизмами – рецепторным, генетическим, с помощью вторых посредников, ферментов и другими;

6) кроме вышеуказанных механизмов патогенетически значимыми для возникновения розацеа-приливов являются и процессы распада (гормон-рецепторного комплекса или самого гормона в лизосомах) и/или его деградация после взаимодействия с рецептором;

7) одним из ключевых аспектов проблемы розацеа-приливов может быть дисрегуляция тесных связей гландулоцитов и нейросекреторных клеток с гипоталамусом и другими лимбическими образованиями головного мозга.

**Литература:**

1. Кветной И. М., Южаков В. В. *Диффузная эндокринная система. Руководство по гистологии*. Т. 2. СПб: Спецлит, 2001. С. 509-541.
2. Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е. *Межклеточные взаимодействия*. М.: Медицина, 2003. 287 с.
3. Смирнова Д. С., Пальцев М. А., Осадчук М. А. *Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры ее строения*. СПб: Деан, 2005. 283 с.
4. *Теория системогенеза* / ред. К. В. Судакова. М.: Горизонт, 1997. 567 с.
5. Угрюмов М. В. *Механизмы нейроэндокринной регуляции*. М.: Наука, 1999. 295 с.
6. Фролов Б. А. *Физиология и патофизиология кислотно-основного состояния*. М.: Медицина, 1998. 260 с.
7. Belsham D. D., Lovejoy D. A. Gonadotropin-releasing hormone: gene evolution, expression, and regulation. *Vitam. Horm.* 2005. V. 71. P. 59-94.
8. Chapman C. R., Tuckett R. P., Song C. W. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interaction. *J. Pain.* 2008. V. 9. N. 2. P. 122-145.
9. Toni R. The neuroendocrine system: organization and homeostatic role. *J. Endocrinol. Invest.* 2004. V. 27, Suppl. 6. P. 35-47.
10. Zoubolis C. C. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm. Res.* 2000. V. 54. N. 5-6. P. 230-242.

**References:**

1. Kvetnoy, I.M. and Yuzhakov, V.V. (2001). *Diffuznaya endokrinnaya sistema. Rukovodstvo po gistologii* [Diffuse endocrine system. Histology Guide]. T. 2. Sankt-Peterburg: Spetslit. [in Russian]
2. Paltsev, M.A., Ivanov, A.A. and Severin, S.E. (2003). *Mezhkletochnyie vzaimodeystviya* [Intercellular interactions]. Moskva: Meditsina. [in Russian]
3. Smirnova, D.S., Paltsev, M.A. and Osadchuk, M.A. (2005). *Neyroimmunoendokrinologiya kozhi i molekulyarnyie markeryi ee stroeniya* [Neuroimmunoendocrinology of the skin and molecular markers of its structure]. Sankt-Peterburg: Dean. [in Russian]
4. *Teoriya sistemogeneza* [Theory of systemogenesis] (1997). Sudakova, K.V. (Ed.). Moskva: Gorizont. [in Russian]
5. Ugryumov, M.V. (1999). *Mehanizmyi neyroendokrinnoy regulyatsii* [The mechanisms of neuroendocrine regulation]. Moskva: Nauka. [in Russian]
6. Frolov, B.A. (1998). *Fiziologiya i patofiziologiya kislotno-osnovnogo sostoyaniya* [Physiology and pathophysiology of an acid-base state] Moskva: Meditsina. [in Russian]
7. Belsham, D.D. and Lovejoy, D.A. (2005). Gonadotropin-releasing hormone: gene evolution, expression, and regulation. *Vitam. Horm*, 71, 59-94.
8. Chapman, C.R., Tuckett, R.P. and Song, C.W. (2008). Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interaction. *J. Pain.*, 9 (2), 122-145.
9. Toni, R. (2004). The neuroendocrine system: organization and homeostatic role. *J. Endocrinol. Invest.*, 27(6), 35-47.
10. Zoubolis, C.C. (2000). Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm. Res.*, 54(5-6), 230-242.