

DOI 10.26886/2523-6938.1(3)2019.4

UDC 616.5:577.1

**THE ROLE OF METABOLITES IN THE CLINICAL MANIFESTATIONS
OF ROSACEA-TIDES (PROBLEMATIC ASPECTS)****¹Vyacheslav Ye. Hladchuk, MD, PhD, DSc**<http://orcid.org/0000-0001-8448-3852>**²Veronika V. Bocharova, MD, PhD, DSc**<http://orcid.org/0000-0001-7346-770X>**²Vasily A. Bocharov, MD, PhD, DSc, Professor**<http://orcid.org/0000-0002-9786-6665>e-mail: v-19@ukr.net¹Hladchuk Medical Aesthetic Center, Ukraine, Kiev²Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

The materials consider the problematic aspects of the importance of metabolites in such manifestations of rosacea-tides as local fever and redness of the skin. It is emphasized that in addition to sex steroid hormones, such centers of the brain as thermoregulation and hemodynamics are affected by both hormonal metabolites (sex hormones) and non-hormonal (prostaglandins).

Key words: fever and flushing, prostaglandins, steroid metabolites.

¹В. Є. Гладчук, доктор медичних наук; ²В. В. Бочарова, доктор медичних наук; ²В. А. Бочаров, доктор медичних наук, професор. Роль метаболітів в клінічних проявах розацеа-приливів (проблемные аспекты) / ¹Hladchuk Medical Aesthetic Center, Україна, Київ; ²Одеський національний медичний університет, Україна, Одеса

В матеріалах розглядаються проблемні аспекти значення метаболітів у таких проявах розацеа-приливів як локальний жар та почервоніння шкіри обличчя. Наголошується на тому, що крім

статевих стероїдних гормонів на такі центри головного мозку як терморегуляції та гемодинаміки впливають як гормональні метаболіти (статевих гормонів), так і негормональні (простагландини).

Ключові слова: жар та почервоніння обличчя, простагландини, стероїдні метаболіти.

Введение. Обеспечение связей и координации между отдельными «сгруппированными» клеточными образованиями реализуется прежде всего за счет эволюционно сформированных двух физиологически-биохимических систем организма человека – нервной (в большей степени «БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ» - за счет электрического проведения сигналов) и эндокринной (регулирующей дистантно, путем секреции и гуморального транспортирования специфических факторов – гормонов и гормоноидов).

Гормоны эндокринной системы, как вид сигнальных молекул, действуют через их связывание со специфическими рецепторными молекулами, расположенными в так называемых мишенях (определенные клетки, ткани, органы). Это гормонозависимые (гормонокомпетентные) структуры, которые избирательно отвечают на это такое взаимодействие специфическими реакциями и расположены:

- или – в плазматической мембране клетки (для гормонов пептидной природы и нейромедиаторов);
- или – в цитоплазме и даже в ядре клетки (для липофильных стероидов и тиреотропных гормонов).

Причины ощущения локального «жара» кожи лица, которые отмечают женщины при первых признаках розацеа («приливы» - прерозацеа), остаются до конца не выясненными и являются одной из актуальных проблем современной дерматокосметологии.

Материалы к проблеме. Ощущения «жара» в широком смысле этого слова обычно вызывают так называемые «пирогенны», и применительно к проблеме розацеа-приливов такими могут быть из группы неинфекционных пирогенов эндогенного происхождения, в частности – метаболиты стероидных гормонов.

Название «стероидные» сформулировано на основании того, что эти гормоны являются производными стерана – углеводорода, являющегося по своему строению циклопентанопергидрофенантrenom. К производным стерана (кроме собственно этого класса) относятся и другие классы углеводов:

- прегнан – к ним относятся:
 - кортикостероиды (глюко- и минералокортикоиды);
 - прогестагены;
- эстран: производные – эстрогены;
- андростан: производные – андрогены.

Возникает вопрос: «О каких «метаболитах» может идти речь как о «эндогенных пирогенах?»»

Прежде чем приступить к подробному изложению материала по данной проблеме, интересно обратить внимание на такие «образные» сравнения известных ученых по этому вопросу (далее в тексте указано, к чему они относятся):

- П. Эрлих «*corpora non agunt «nisi fixate»* - «Вещества не действуют, если не фиксируются» (пер. с лат.); о рецепторных молекулах, воспринимающих (связывающихся с другими молекулами);
- А. Ленинджер «действительно, не только из ребра Адама сделана Ева» - это тем более актуально, что одной из первопричин розацеа является нарушение репродуктивной функции.

Рассмотрим следующие факты.

Во-первых, если проанализировать синтез кортикостероидов (как и других стероидов), он проходит ряд «ключевых» этапов:

1) освобождение из липидных капель цитозоля клеток холестерола;

2) поступление холестерина в митохондрии (мощнейшие БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ органеллы);

3) биотрансформация холестерина в митохондриях;

4) укорочение боковой цепи холестерина и образование прегненалона;

5) превращение прегненалона в кетостероид прогестерон;

6) превращение прогестерона в глюко- и минералокортикоиды.

Следует отметить, что из 30 (!) стероидов, синтезируемых в коре надпочечников, являются «истинными» только 3 (!):

- кортизол (гидрокортизон);
- кортикостерон;
- альдостерон.

Именно эти 3 гормона, синтезируясь в кровь, влияют на чувствительные периферические ткани, причем, все 3 – имеют и глюко- и минералокортикоидную активность, но в разной степени выраженности:

- кортизол – преимущественно глюкокортикоид;
- альдостерон – преимущественно минералокортикоид;
- кортикостерон – обладает и той и другой активностью, но менее выраженной, по сравнению с указанными выше гормонами.

Во-вторых, если проанализировать синтез «женских» половых гормонов, то следует обратить внимание на следующее:

- производные эстрана (секретируемые в фолликулах яичников эстрогены – эстрадиол, эстрон, эстриол); эстрон синтезируется также в плаценте;
- из надпочечникового прегнана синтезируются прогестагены – основным представителем которых является прогестерон, синтезируемый в желтом теле.

Эстрадиол – его биосинтез на 95% происходит во время фолликулярной фазы менструального цикла в клетках theca interna (внутренней оболочки фолликулов яичников), и значительно меньше – в желтом теле, плаценте и коре надпочечников, и последовательно происходят такие этапы:

1) из холестерола (исходное соединение);

2) через прегнелон;

3) образуются (последовательно) главные ближайшие предшественники эстрадиола:

а) андрогены (!);

б) 17-альфа-гидроксипрогестерон.

Именно к этому этапу относится указанное выше выражение А. Ленинджера. Но частично эстрогены могут «обходить» стадию андрогенов и образовываться из гидроксипрогестерона.

Прогестерон проходит такие этапы синтеза (в лютеиновую фазу менструального цикла):

1) из холестерина (общий этап биосинтеза C₂₁-стероидов);

2) далее – этапы, которые описаны выше для синтеза кортикостероидов.

Андрогены (как производные андростана – C₁₉-стероидов) представлены четырьмя «мужскими» половыми гормонами:

- тестостерон – основной андроген, секретируется у мужчин интерстициальными клетками Лейдига яичек (примерно 5 мг

в сутки); в клетках-мишенях он конвертируется в МЕТАБОЛИТ – дегидротестостерон, который является активнее тестостерона (последний в сущности выполняет роль прогормона для него);

- другие МЕТАБОЛИТЫ тестостерона (андростерон и этиохоланолон) образуются в печени (путем биотрансформации тестостерона), и они обладают значительно меньшим андрогенным влиянием или оно вообще отсутствует.

Следует также обратить внимание в плане рассмотрения данной проблемы на эйкозаноиды, которые не являются «истинными» гормонами (так как образуются не в эндокринных железах, а непосредственно в тканях – как МЕТАБОЛИТ арахидоновой кислоты мембран клеток; некоторые – производные альфа- и гамма-линоленовой кислоты). Они реализуют свое действие чрезвычайно в низких концентрациях (10^{-11} ммоль/л), как сигнальные молекулы, контролирующие течение МЕТАБОЛИЧЕСКИХ процессов – посредники реализации определенных эффектов.

Из их эффектов, имеющих значение для развития розацеа-приливов, являются:

- влияния на тонус мускулатуры матки и других органов;
- уменьшают артериальное давление;
- нарушение их МЕТАБОЛИЗМА является важным патогенетическим фактором ослабления половой деятельности;
- простагландины E2 и F2-альфа, содержащиеся в семенной жидкости, способствуют перемещению сперматозоидов в полость фаллопиевых труб;

- простациклин (продуцируемый ЭНДОТЕЛИОЦИТАМИ СОСУДОВ) влияет на вазодилатацию (а так же – это наиболее мощный ингибитор коагуляции крови и тромбообразования).

Таким образом, МЕТАБОЛИЗМ липидов класса стероидов играют важнейшую роль как в физиологических, так и патологических процессах у человека. Транспорт и биотрансформация основного их представителя – холестерола (холестерина) тесно связаны с обменом других стероидов. С 0,5-1,0 г синтезируемого в организме человека холестерина до 80% - осуществляется в печени, до 15% - в кишечнике, но до 5% - и в коже ! (для внутренних потребностей). Холестерол в организме претерпевает множество МЕТАБОЛИЧЕСКИХ биотрансформаций с образованием других стероидов, в том числе половых стероидных гормонов и витамина Д (холикальциферол). Все это свидетельствует о сложности механизмов воздействия различных метаболитов стероидов и арахидоновой кислоты на центры (терморегуляции и гемодинамики), которые и могут выполнять роль пускового фактора в развитии клинических проявлений розацеа-приливов (таких как локальный жар и покраснение кожи лица).

Каким образом метаболиты стероидных гормонов могут действовать на центр терморегуляции в качестве эндогенных пирогенов?

По всей видимости, они являются так называемыми «первичными» пирогенами и непосредственно не влияют на этот центр, а их действие – опосредуется через так называемые «вторичные» пирогенны, к которым относятся, например, интерлейкин-1. Это обусловлено тем, что у первичных пирогенов большой латентный период действия (более 45 минут; у вторичных – менее 10 минут), к ним развивается привыкание (толерантность).

Происходит следующая цепь событий (с участием простагландинов):

1) на мембранах нейронов температурного центра (преоптический участок переднего гипоталамуса, дорсо- и вентромедиальные ядра заднего гипоталамуса) с их специфическими рецепторами взаимодействует интерлейкин-1;

2) активация этих рецепторов, в свою очередь, сопровождается активацией фосфолипазы A2 (фермента мембран, связанного с этими рецепторами);

3) активация фосфолипазы A2 приводит к освобождению из фосфолипидов плазматических мембран нейронов гипоталамуса арахидоновой кислоты;

4) с арахидоновой кислоты образуются простагландины (в частности – группы E);

5) указанные простагландины уменьшают чувствительность одной из четырех групп нейронов гипоталамуса – так называемой «установочные точки» (термонечувствительные нейроны, регулирующие взаимоотношения центров теплопродукции и теплоотдачи); то, что простагландины E играют роль в патогенезе «жара», доказано в эксперименте – после их микроинъекции в центр терморегуляции повышается температура тела;

6) простагландины так же уменьшают чувствительность указанной выше группы нейронов к импульсам другой группы нейронов гипоталамуса – так называемых «нейронов термостата», являющихся термочувствительными, и к которым информация поступает как от внутренних органов (в том числе – от яичников), так и от кожи (в том числе – лица);

7) в результате описанных выше процессов нейроны «установочной точки» гипоталамуса воспринимают нормальную

температуру так называемого «ядра тела» как информацию об уменьшении температуры тела;

8) это приводит к активации центра теплообразования и торможению центра теплоотдачи.

Все вышеописанные механизмы реакции центра терморегуляции свидетельствуют о процессе перестройки терморегуляции.

Локальный жар кожи лица у женщин, страдающих розацеа-приливами, сопровождается и ее покраснением (преходящим), что обусловлено повышенным поступлением крови в артериальные сосуды и проявляется расширением мелких артерий, ортериол, вен и капилляров кожи, а также ускорением кровотока и повышением давления в них, пульсацией мелких артерий и капилляров; в результате – увеличивается число сосудов, видимых глазом (!) и повышается местная температура в этой области.

Описанная местная артериальная гиперемия относится к «патологическому типу» - т. е. такому, что развивается под действием патологических (необычных) раздражителей, или как результат повышенной чувствительности сосудов к обычным воздействиям.

Какие возможные механизмы такого покраснения лица у женщин с розацеа-приливами? Возможны и «нейрогенный» и «МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ» механизмы.

В пользу нейрогенного механизма свидетельствуют следующие факты:

1) известно, что покраснение лица отмечается у женщин с патологией яичников (!), что объясняется рефлекторной реакцией на раздражение экстеро- и интерорецепторов, а также – сосудорасширяющих нервов и их центров (т. е., кроме центра терморегуляции задействован и центр гемодинамики;

2) к сосудорасширяющим (вазодилататорным) нервам относятся как парасимпатические, так и симпатические (холинергические) нервы, и увеличение импульсации по ним приводит к развитию нейротонического типа гиперемии;

3) в опыте К. Бернара было показано, что при раздражении сосудорасширяющего нерва (chorda tympani – ветвь ЛИЦЕВОГО нерва) наблюдалась артериальная гиперемия и усиление секреции нижнечелюстной слюнной железы;

4) при нейрогенной гиперемии, кроме нейротонического, может «срабатывать» и «нейропаралитический» механизм:

- гиперемия в этом случае развивается в результате прекращения импульсации по симпатическим (адренергическим) нервам, обладающих сосудосуживающим действием (к примеру, в другом эксперименте К. Бернара при удалении шейного узла симпатического столба наблюдалось покраснение и повышение температуры кожи (!!!) у кролика;
- артериальная гиперемия так же развивается при применении:
 - ганглиоблокаторов (блокирующих передачу нервных импульсов в синаптических ГАНГЛИЯХ);
 - симпатомиметиков (вызывающих нарушения образования депонирования и выделения катехоламинов окончаниями (!) симпатических нервов, в том числе – в коже);
 - адреноблокаторов (блокирующих альфа-адренорецепторы СОСУДИСТЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ!);

5) «МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ» (!!!) механизм артериальной гиперемии развивается по типу МИОпаралитического при действии не только собственно МЕТАБОЛИТОВ:

- молочной кислоты;
- органических кислот цикла Кребса;
- АДФ, АМФ, аденозина

но и:

- ионов (калия, водорода);
- дефицита кислорода;
- биологически активных веществ (ПРОСТАГЛАНДИНОВ, КИНИНОВ, гистамина, серотонина).

Подчеркивая важность МЕТАБОЛИЧЕСКОГО механизма развития артериальной гиперемии, следует обратить внимание на значение эндотелиоцитов кровеносных сосудов, так как они:

1) под влиянием различных местных гуморальных факторов выделяют оксид азота – NO (фактор релаксации);

2) оксид азота образуется с аминокислоты аргинина под влиянием фермента NO-синтетазы;

3) он действует на гладкомышечные клетки (ГМК) сосудистой стенки, вызывая деполяризацию ГМК;

4) это уменьшает базальный тонус сосудов;

5) происходит расширение сосудов под действием давления крови.

Несмотря на то, что артериальная гиперемия как бы является адаптивным механизмом (в ответ на увеличение интенсивности обмена веществ), возможны и ее неблагоприятные последствия (что и наблюдается при дальнейшем прогрессировании розацеа). Но

покраснение лица может зависеть и от состояния венозной стенки (о чем будет изложено в дальнейших публикациях).

Кроме того, такие клинические проявления розацеа-приливов, как ощущения «ПОКАЛЫВАНИЯ», «ПОЛЗАНИЯ МУРАШЕК» (!) могут быть связаны с ишемизацией (ограничением прилива крови) определенного участка кожи. Это так называемая ангиоспастическая ишемия вследствие спазма артерий под влиянием эмоциональных факторов, холода и др., и в ее основе могут лежать как нейрорефлекторные механизмы, так и непосредственное действие на ГМК сосудистой стенки некоторых раздражителей. При выше указанных процессах БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ нарушения существенно влияют на последовательность стадий патогенетического процесса:

А) нарушения энергетического обмена проявляются:

- 1) снижением эффективности цикла Кребса и тканевого дыхания;
- 2) активацией гликолиза;
- 3) уменьшением содержания в клетках макроэргических соединений (АТФ, креатинфосфата);

Б) нарушения энергозависимых процессов в клетках, вызванные уменьшением образования энергии проявляет себя:

- 1) изменением специфических функций клеток (применительно к проблеме розацеа-приливов речь идет о сократительной функции ГМК сосудов и секреторной функции желез кожи лица);
- 2) нарушением активного транспорта веществ;
- 3) снижением синтеза белков неколлагенового типа.

Таким образом, метаболические и биоэнергетические нарушения тесно связаны и могут иметь большое значение в развитии микроциркуляторных изменений (внутри-, внесосудистых, связанных с самой стенкой сосуда), что влияет на клинические проявления

розацеа-приливов (локальный жар и покраснение кожи лица, чувства покалывания и ползания мурашек).

Выводы. Проблема возникновения локального жара и покраснения кожи лица у женщин, страдающих розацеа-приливами, имеет не только клиническое, но и патофизиологическое значение, поскольку ее исследование может позволить раскрыть новые механизмы повреждающего действия различных метаболитов на ведущие центры регуляции функций организма, локализованные в подкорковых структурах головного мозга, что является актуальной задачей не только современной дерматологии, но и патофизиологии.

Citation: Vyacheslav Ye. Hladchuk, Veronika V. Bocharova, Vasily A. Bocharov (2019). THE ROLE OF METABOLITES IN THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF ROSACEA-TIDES (PROBLEMATIC ASPECTS). Frankfurt. TK Meganom LLC. Bioenergetics in Medicine and Biology. 1(3). doi: 10.26886/2523-6938.1(3)2019.4

Copyright Vyacheslav Ye. Hladchuk, Veronika V. Bocharova, Vasily A. Bocharov ©. 2019. This is an openaccess article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.