

DOI: 10.26693/jmbs02.05.026  
УДК 611.77.018.1-02:159.944.4

Завгородняя М. И.<sup>1</sup>, Смагин В. В.<sup>1</sup>, Макеева Л. В.<sup>1</sup>, Алиева Е. Г.<sup>1</sup>, Сулаева О. Н.<sup>2</sup>

## СТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА КОЖИ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,  
трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

zavgorodn.al@gmail.com

Известно, что стресс является фактором риска развития разных вариантов кожной патологии и ведет к нарушению репарации кожи. Целью данной работы стала оценка морфологических изменений в коже при хроническом социальном стрессе. Исследование выполнено на 20 крысах-самцах: 1-я группа - контроль (n=10), животным 2-й группы моделировали хронический социальный стресс (n=10). Морфологическое исследование кожи выявило комплексное изменение структуры кожи, включая снижение толщины эпидермиса, нарушение процессов кератинизации, сглаженность эпидермо-дермальной границы, изменение сосудов с формированием слабой периваскулярной и диффузной инфильтрации дермы, индукцией катаген и ограничением фазы роста волосяных фолликулов. Таким образом, хронический социальный стресс сопровождается перестройкой всех структур кожи, и может вести к снижению ее барьерной функции.

**Ключевые слова:** кожа, хронический социальный стресс, эпидермис, дерма, волосяной фолликул.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа является фрагментом НИР «Механизмы реакции тканей с разными регенераторными свойствами на повреждение», № гос. регистрации 0116U005352.

**Введение.** Одним из факторов риска развития различных заболеваний, включая дерматологическую патологию, является хронический социальный стресс [8]. Многолетние исследования демонстрируют, что стресс сопровождается включением совокупности всех неспецифических реакций организма (сосудистых, нейроэндокринных, иммунных) [5, 8]. Активация симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарной систем при стрессе, сопровождаемая освобождением нейромедиаторов и нейропептидов, дегрануляцией тучных клеток, продуцирующих цитокины, хемокины, простагландины и лейкотриены, ведет к запуску каскада патологических процессов [5]. Результатом этого является

изменение тонуса сосудов, модуляция активности антиген-презентирующих клеток, и как следствие – сдвиг в работе иммунной системы кожи [6]. Кроме того, есть убедительные доказательства негативного влияния хронического стресса на репарацию кожи [3, 5, 7]. Однако при этом недостаточно изучены изменения структуры кожи в условиях хронического социального стресса.

**Целью** данной работы стала оценка морфологических изменений в коже при хроническом социальном стрессе.

**Материал и методы исследования.** Работа выполнена на 20 белых беспородных крысах-самцах, которых разделили на 2 группы: 1-я группа – контроль (n=10), во 2-ю группу вошли 10 животных которым моделировали хронический социальный стресс путем 3 трехнедельной социальной изоляции и длительного психоэмоционального воздействия [1]. Наличие стресса подтверждали в тесте с открытым полем, который выполняли всем животным до и после моделирования хронического социального стресса [1-2]. Для морфологической оценки кожи иссекали кожный лоскут на спине в межлопаточной области. В гистологических препаратах оценивали толщину эпидермиса, плотность расположения и диаметр волосяных фолликулов, характер эпидермо-дермального соединения, структуру сосочкового и сетчатого слоев дермы. Полученные результаты обрабатывали с помощью статистического пакета MedCalc.

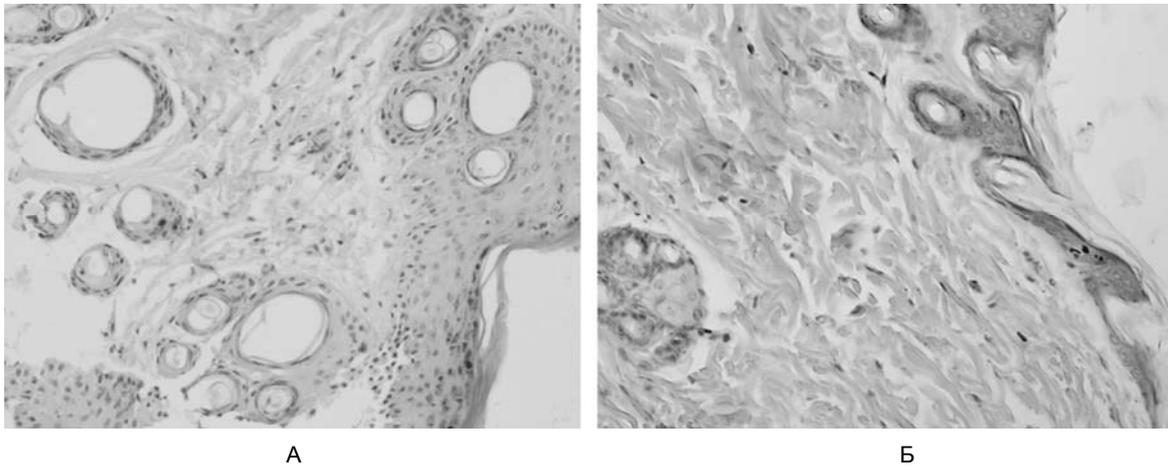
Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Оценка морфологии кожи животных, которым моделировали хронический социальный стресс, продемонстрировала изменение всех структурных элементов.

Епідерміс був истончений, в його складі визначалося 3-5 шарів кератиноцитів (рис. 1). Його товщина була практично в 2 рази нижче ( $p < 0,001$ ) показателя в контрольній групі –  $9,45 \pm 0,4$  мкм (95% ДІ 8,65-10,25 мкм) порівняно з  $15,32 \pm 1,04$  (95% ДІ 13,24-17,41 мкм) в контролі (табл.). В більшості випадків визначалася

сглаженість епідермо-дермального з'єднання, в ряді зон відзначено відсутність зернистого шару, явлення локального паракератоза, що відображає порушення процесу кератинізації.

Змінення в дермі відзначалися переважно в поверхневих її відділах. В першу чергу звертало на себе увагу звуження судин

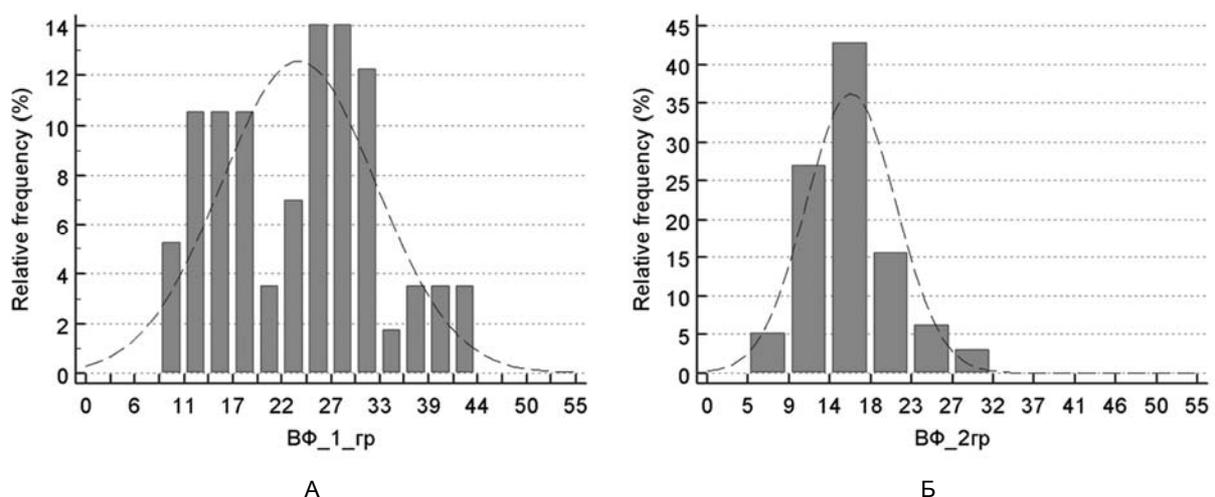


**Рис. 1.** Зміна структури шкіри під впливом хронічного стресу. Гістологічні препарати шкіри. А – контрольна група. Б – тварини після моделювання хронічного соціального стресу. Фарбування гематоксилином і еозином. Ув. 100.

**Таблиця** – Характеристики епітеліальних структур шкіри крыс в нормі і після моделювання хронічного соціального стресу

Показатель	1 группа	2 группа	P
Толщина эпидермиса (мкм)	$15,32 \pm 1,04$ (13,240-17,41)	$9,45 \pm 0,4$ (8,65-10,25)	$P < 0,001$
Диаметр волосяных фолликулов (мкм)	$23,88 \pm 1,157$ (21,567-26,201)	$16,16 \pm 0,52$ (15,13-17,18)	$P < 0,001$

**Примечание:** Данные представлены в формате  $M \pm m$  (95% ДИ).



**Рис. 2.** Гістограми розподілення показателя діаметра волоссяних фолікулів в контролі (А) і при діянні хронічного соціального стресу

**Примечание:** по осі абсцисс – діаметр волоссяних фолікулів (в мкм), по осі ординат – відносна частота виявлення признака (%).

поверхностного судинистого сплетення і формування навколо них помірного лейкоцитарної інфільтрації. Крім того, відзначено збільшення сумарної щільності клітин в сосочковому і сітчастому шарі шкіри, з появою помірного кількості еозинофілів. Таке реактивне стан шкіри може частково пояснюватися зниженням вираженості епідермального бар'єра, а також порушенням трофіки внаслідок судинистої реакції, супроводжуваної хронічним стресом.

Не менш важливо відзначити зміну волосяних фолікулів в умовах хронічного соціального стресу. Виявлено статистично значиме зменшення діаметра волосяних фолікулів в шкірі при дії хронічного стресу ( $P < 0,001$ ).

Аналіз діаметра волосяних фолікулів у тварин 1 групи продемонстрував бімодальний характер розподілу ознаки (рис. 2) – з піками в діапазоні 15-18 мкм і 26-30 мкм. Така варіабельність структури волосяних фолікулів

об'яснюється гетерогенністю їх перебування в різних фазах циклу волосяного фолікула. При цьому більшість фолікулів відповідали фазам ранньої і зримої анаген (фаза росту) і досягли гіподерми. В відмінність від цього, у тварин 2-ї групи виявлено переважання малих волосяних фолікулів діаметром 15-18 мкм, які розташовувалися переважно в дермі. Крім того, визначалися ознаки редукції волосяних фолікулів з активацією апоптозу і формуванням катагенних тяжей.

**Висновки.** Таким чином, хронічний соціальний стрес супроводжується перебудовою всіх структур шкіри, і може призвести до зниження її бар'єрної функції.

**Перспективи подальшого розвитку.** В подальшому планується дослідження механізмів стрес-індукованої перебудови шкіри, що може сприяти розвитку стратегії профілактики стрес-асоційованої патології шкіри.

## References

1. Mamylyna NV, Pavlova VI. *Fiziologicheskie aspekt povedencheskoy aktivnosti zhivotnykh v usloviyakh emotsional'nogo stressa*. Chelyabinsk: «Tsitsero», 2013. 203 s. [Russian].
2. Nemets VV, Vinogradova EP. Stress i strategii povedeniya. *Natsionalnyy psikhologicheskiy zhurnal*. 2017; 2 (26): 59–72. [Russian]. doi: 10.11621/npj.2017.020
3. de Almeida TF, de Castro Pires T, Monte-Alto-Costa A. Blockade of glucocorticoid receptors improves cutaneous wound healing in stressed mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016; 241 (4): 353–8.
4. Gouin JP, Hantsoo L, Kiecolt-Glaser JK. Immune dysregulation and chronic stress among older adults. *Neuroimmunomodulation*. 2008; 15 (4-6): 251-9. PMID: 19047802. PMCID: PMC2676338. DOI: 10.1159/000156468.
5. Gupta MA, Gupta A. Stress and Skin Disorders. Springer; 2017. 257 p.
6. Hunter HJ, Momen SE, Kleyn CE. The impact of psychosocial stress on healthy skin. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40 (5): 540-6. PMID: 25808947. DOI: 10.1111/ced.12582.
7. Peters EMJ. Stressed skin? – a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *JDDG*. 2016; 14: 233–5. PMID: 26972185. DOI: 10.1111/ddg.12957.
8. Watson IB, Brüne M, Bradley AJ. The evolution of the molecular response to stress and its relevance to trauma and stressor-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 68: 134. PMID: 27216210. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.010.

УДК 611.77.018.1-02:159.944.4

### СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА ШКІРИ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ХРОНІЧНОГО СОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ

Завгородня М. І., Смагін В. В., Максева Л. В., Алісева О. Г., Сулаєва О. М.

**Резюме.** Відомо, що стрес є фактором ризику розвитку різних варіантів шкірної патології і веде до порушення репарації шкіри. Метою даної роботи стала оцінка морфологічних змін в шкірі при хронічному соціальному стресі. Дослідження виконано на 20 щурах-самцях: 1-а група - контроль (n = 10), тваринам 2-ї групи моделювали хронічний соціальний стрес (n = 10). Морфологічне дослідження шкіри виявило комплексну зміну структури шкіри, включаючи зниження товщини епідермісу, порушення процесів кератинізації, згладженість епідермо-дермального кордону, зміну судин з формуванням слабкої периваскулярної і дифузійної інфільтрації дерми, індукцією катаген і обмеженням фази росту волосяних фолікулів. Таким чином, хронічний соціальний стрес супроводжується перебудовою всіх структур шкіри, і може призвести до зниження її бар'єрної функції.

**Ключові слова:** шкіра, хронічний соціальний стрес, епідерміс, дерма, волосяний фолікул.

UDC 611.77.018.1-02:159.944.4

### Structural Changes of Rats Skin under the Influence of Chronic Social Stress

Zavgorodnyaya M. I., Smagin V. V., Makyeyeva L. V., Alieva O. G., Sulaieva O. N.

**Abstract.** One of the risk factors for the development of various diseases, including dermatological pathology, is chronic social stress. Long-term studies demonstrate that stress is accompanied by switching-on a set of all nonspecific reactions of the body (vascular, neuroendocrine, immune). The activation of sympathoadrenal and hypothalamo-pituitary systems under the influence of stress, accompanied by the release of neuromediators and neuropeptides, the activation of mast cells producing cytokines, chemokines, prostaglandins and leukotrienes, leads to the launch of a cascade of pathological processes. The result is the vascular tone change and modulation of the activity of antigen-presenting cells. As a consequence there appears a shift in the functioning of the skin immune system. It is known that stress can lead to a violation of skin reparation. However, little is known about the skin structure changes under the influence of chronic social stress. The aim of this work was to evaluate the morphological changes in rats' skin under the influence of chronic social stress.

The study was performed on 20 male rats. The 1st group, control comprised 10 rats. We modeled chronic social stress on animals of the 2nd group (n = 10) by the three-week social isolation and prolonged psycho-emotional impact. The stress was confirmed in an open field test, which was performed by all animals before and after modeling of chronic social stress.

Morphological examination of the animals' skin with modeled chronic social stress demonstrated a change in all structural elements. The epidermis of the skin was thinned, in its composition 3-5 layers of keratinocytes were determined. Its thickness was almost 2 times lower compared to the control group. In most cases, the basal membrane and epidermo-dermal junction were smoothed, in several zones there was a lack of granular layer, the phenomena of local parakeratosis reflecting a violation of the keratinization process.

Changes in the dermis were noted mainly in the superficial areas of the dermis. First of all, attention was drawn to the narrowing of the vessels of the superficial vascular plexus and the formation of moderate leukocyte infiltration around them. In addition, there was an increase in the total cell density in the papillate and reticular layers of the dermis, with the appearance of a significant number of eosinophils. Such a reactive state of the skin can be partly explained by a decrease in the severity of the epidermal barrier, as well as trophic disorders due to the vascular reaction accompanying chronic stress.

It is important to note the change in hair follicles under chronic social stress. A statistically significant decrease in the diameter of the hair follicles was revealed in the skin after chronic stress. Analysis of the hair follicles diameter in animals of the first group showed a bimodal distribution of the trait with peaks in the range of 15-18  $\mu\text{m}$  and 26-30  $\mu\text{m}$ . This variability of hair follicle structure of the hair follicles is in line with conception about heterogeneity of follicles in terms of different phases of the hair follicle cycle. Most of follicles corresponded to the phases of early and mature anagen (growth phase) and reached the hypodermis. In contrast, we found a prevalence of small hair follicles with a diameter of 15-18  $\mu\text{m}$  in rats of the 2<sup>nd</sup> group. It was located predominantly in the dermis. In addition, signs of reduction of hair follicles with activation of apoptosis and formation of catagenous strands were defined.

Thus, chronic social stress led to remodeling of all skin structures that can lead to a decrease in its barrier function.

**Keywords:** skin, chronic social stress, epidermis, dermis, hair follicle.

Стаття надійшла 15.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування