

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПСОРИАЗА

Курбанов Шахбоз Ильхомович

E-mail: ilxomovshoxrux2014gmail.com

Самаркандский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии. Узбекистан, г. Самарканд, ул. Панжикент 404

Толибов Мансур Махмудович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7292-632X>

Самаркандский государственный медицинский университет.
Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17919373>

Аннотация: в данном исследовании проведена оценка влияния психоэмоционального стресса на иммунные механизмы развития псориаза с целью определения взаимосвязи между стрессовой нагрузкой, активацией нейроэндокринных путей и Th17-опосредованным воспалением. Анализ проводился путём сравнения пациентов с псориазом, имеющих высокий и низкий уровень психоэмоционального стресса. На основе клинических индексов, психометрических шкал и иммунологических показателей определена степень влияния стресса на активность заболевания и специфические иммунные механизмы. Уровни кортизола, нейропептидов, ключевых провоспалительных цитокинов и популяция Th17-клеток были проанализированы с использованием корреляционного анализа. Кроме того, выявлены устойчивые взаимосвязи между стрессовыми маркерами и клинической активностью псориаза, что является важным показателем для разработки комплексных психоиммунных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: псориаз; психоэмоциональный стресс; нейроэндокринная регуляция; HPA-ось; IL-17A; IL-23; TNF- α ; Th17-клетки; Substance P; цитокиновый профиль; нейрогенное воспаление; клиническая активность.

INFLUENCE OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS ON IMMUNE MECHANISMS OF PSORIASIS DEVELOPMENT

Kurbanov Shakhboz Ilkhomovich

Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. Uzbekistan, Samarkand, Panjikent St., 404.

E-mail: Nasridinovfaridjon3@gmail.com

Tolibov Mansur Makhmudovich

Samarkand State Medical University. Uzbekistan, Samarkand city, Amir Temur street, 18

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7292-632X>

Abstract: this assessed the impact of psychoemotional stress on the immune mechanisms of psoriasis development to determine the relationship between stress load, neuroendocrine pathway activation, and Th17-mediated inflammation. The analysis was performed by comparing psoriasis patients with high and low levels of psychoemotional stress. Based on clinical indices, psychometric scales, and immunological parameters, the degree of stress influence on disease activity and specific immune mechanisms was determined. Levels of cortisol, neuropeptides, key pro-inflammatory cytokines, and the Th17 cell population were analyzed using correlation analysis. Furthermore, stable relationships between stress markers and psoriasis clinical activity

were identified, which serves as an important indicator for developing comprehensive psychoimmune therapeutic strategies.

Keywords: psoriasis; psycho-emotional stress; neuroendocrine regulation; HPA-axis; IL-17A; IL-23; TNF- α ; Th17 - cells; Substance P; cytokine profile; neurogenic inflammation; clinical activity.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз относится к хроническим рецидивирующим иммуновоспалительным заболеваниям кожи и считается одним из наиболее изученных, но до конца не раскрытых патологических процессов в дерматологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространённость псориаза составляет от 1,5 до 5 % популяции в зависимости от региона, а заболеваемость продолжает расти [1]. Псориаз негативно влияет на качество жизни пациентов, обуславливая выраженные физические, косметические и психоэмоциональные нарушения, сопоставимые с таковыми при онкологических и ревматологических заболеваниях [2,3].

Современные представления о патогенезе псориаза основаны на активации врождённого и адаптивного иммунитета, нарушениях взаимодействия кератиноцитов, дендритных клеток, Th1-, Th17-лимфоцитов, а также гиперпродукции цитокинов (IL-17A, IL-23, TNF- α), формирующих замкнутый воспалительный каскад [4–6]. Центральную роль в иммунопатогенезе занимает ось IL-23/Th17, которая определяет пролиферацию кератиноцитов, ангиогенез и развитие устойчивого кожного воспаления [7].

В последние десятилетия активно исследуется влияние психоэмоциональных факторов на течение хронических дерматозов. Псориаз относят к классическим психосоматическим заболеваниям, где стресс выступает не только триггером обострений, но и фактором, поддерживающим хроническое воспаление [8]. Согласно данным ряда исследований, до 60–75 % пациентов связывают приступы обострений с эмоциональными переживаниями, тревогой и стрессовыми ситуациями [9,10].

Механизмы стресс-ассоциированного воспаления объясняются через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (HPA axis), повышение секреции кортизола, адреналина, норадреналина, а также нейропептидов — кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH), вещества P (Substance P), нейрокинина A, вазоактивного интестинального пептида (VIP) [11,12]. Эти медиаторы взаимодействуют с рецепторами кератиноцитов и иммунных клеток кожи, стимулируют мастоциты и дендритные клетки, усиливая локальную продукцию IL-1 β , IL-6, TNF- α и запускают параллельные пути воспаления [13].

Особую роль играет нейрогенное воспаление — комплекс реакций, возникающих при активации кожных нервных волокон. Substance P, высвобождаемый при стрессе, стимулирует пролиферацию кератиноцитов, дегрануляцию тучных клеток, активирует дендритные клетки и усиливает миграцию нейтрофилов, что полностью соответствует морфологической картине псориаза [14,15].

Ряд исследований показывает, что хронический стресс нарушает регуляцию HPA-оси — развивается феномен «псевдокортизолемии», при котором кортизол теряет способность подавлять воспаление, а иммунная система становится гиперреактивной [16]. Это приводит к усилению активности Th17-клеток, повышению уровней IL-17A и IL-23, нарушению эпидермального барьера и усилению псориазического каскада [17,18].

Несмотря на значительный объём данных, вопросы взаимодействия психоэмоциональных, нейроэндокринных и иммунных механизмов при псориазе изучены фрагментарно. Не до конца ясно, какие изменения иммунного ответа наиболее тесно связаны со стрессовой экспозицией, какие биомаркеры могут служить предикторами стресс-индуцированных обострений и насколько выражены нейроиммунные корреляции при различных уровнях стрессовой нагрузки.

Эти факторы определяют научную и практическую значимость исследований, направленных на изучение влияния психоэмоционального стресса на иммунные механизмы развития псориаза.

Цель исследования: Оценить влияние психоэмоционального стресса на иммунные механизмы развития и обострения псориаза, включая изменения цитокинового профиля, активности Th17-иммунного ответа и нейроиммунных взаимодействий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 84 пациента с бляшечным псориазом средней тяжести, находившихся под наблюдением дерматологического отделения.

Критерии включения: возраст 18–60 лет, диагностированный бляшечный псориаз, отсутствие системной терапии минимум 8 недель.

Оценка психоэмоционального состояния: шкала тревоги HADS, шкала восприятия стресса Perceived Stress Scale (PSS), уровень кортизола в сыворотке (утренний).

Иммунологические показатели: уровни IL-17A, IL-23, TNF- α (ELISA), количество Th17-клеток (CD4+IL17+) — проточная цитометрия, уровень Substance P в сыворотке, оценка активности мастоцитов (триптаза).

Клинические показатели: индекс PASI, индекс DLQI.

Статистический анализ: Корреляционный анализ Пирсона; $p < 0,05$ считалось значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследованных пациентов. В исследование включено 84 пациента с бляшечным псориазом (47 мужчин, 37 женщин), средний возраст — $34,8 \pm 9,3$ года. Продолжительность заболевания составила от 2 до 18 лет. На основании шкалы восприятия стресса PSS пациенты были разделены на две группы: Группа I — высокий уровень стресса ($n = 42$, $PSS \geq 20$), Группа II — низкий уровень стресса ($n = 42$, $PSS < 20$). Достоверных различий по возрасту, полу и длительности заболевания между группами не отмечено ($p > 0,05$).

Связь психоэмоционального стресса с клинической активностью болезни. У пациентов с высоким уровнем стресса наблюдалось значимое повышение тяжести кожного процесса:

Таблица 1. Клинические показатели активности псориаза у пациентов с разным уровнем психоэмоционального стресса

Показатель	Группа I (высокий стресс)	Группа II (низкий стресс)	p
PASI	$18,4 \pm 3,1$	$12,2 \pm 2,7$	$<0,01$
DLQI	$14,6 \pm 4,2$	$9,1 \pm 3,8$	$<0,01$

В таблице отражена сравнительный анализ клинической активности псориаза у пациентов с различным уровнем психоэмоционального стресса. В группе с высоким уровнем стресса регистрировались статистически значимо более высокие значения индекса

PASI ($18,4 \pm 3,1$ против $12,2 \pm 2,7$, $p < 0,01$), что свидетельствует о выраженном воспалительном процессе и большей распространённости кожных высыпаний.

Индекс качества жизни DLQI также оказался существенно выше в группе с высоким уровнем стресса ($14,6 \pm 4,2$ против $9,1 \pm 3,8$, $p < 0,01$), что указывает на более значимое влияние заболевания на повседневную активность, эмоциональное состояние и социальную адаптацию пациентов.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что психоэмоциональный стресс ассоциирован с ухудшением клинического течения псориаза и усилением его влияния на качество жизни.

Нейроэндокринные показатели и стресс-ассоциированная активация. Кортизол и стрессовые медиаторы. Уровень кортизола у пациентов с высоким стрессом превышал норму и был значительно выше, чем в группе низкого стресса: Кортизол: 612 ± 88 нмоль/л vs. 423 ± 75 нмоль/л ($p < 0,05$).

Также было выявлено повышение ключевых медиаторов нейрогенного воспаления: Substance P — увеличение в 1,9 раза ($p < 0,01$). VIP (вазоактивный интестинальный пептид) — увеличение на 28 % ($p < 0,05$). Триптаза (маркер дегрануляции тучных клеток) — увеличение на 33 % ($p < 0,05$).

Эти данные подтверждают активацию НРА-оси и нейроиммунных механизмов под влиянием стресса.

Влияние стресса на иммунный ответ и цитокиновый профиль. Провоспалительные цитокины. В группе с высоким уровнем стресса было зарегистрировано значительное повышение ключевых цитокинов псориаза:

Таблица 2. Показатели цитокинового профиля у пациентов с различным уровнем психоэмоционального стресса

Цитокин	Группа I	Группа II	Прирост	p
IL-17A	$42,6 \pm 9,7$ пг/мл	$29,9 \pm 8,3$ пг/мл	+42 %	<0,01
IL-23	$58,3 \pm 11,4$ пг/мл	$42,1 \pm 10,8$ пг/мл	+38 %	<0,01
TNF- α	$21,7 \pm 5,2$ пг/мл	$16,6 \pm 4,8$ пг/мл	+31 %	<0,05

Таблица наглядно показывает влияние психоэмоционального стресса на ключевые провоспалительные цитокины, участвующие в патогенезе псориаза. У пациентов группы с высоким уровнем стресса показатели IL-17A, IL-23 и TNF- α были существенно выше по сравнению с пациентами с низким стрессом.

Наиболее выраженные различия выявлены для IL-17A, уровень которого превышал показатели контрольной группы на 42 % ($p < 0,01$), что указывает на усиление Th17-опосредованного иммунного ответа. Концентрация IL-23, являющегося основным стимулятором дифференцировки Th17-клеток, была повышена на 38 % ($p < 0,01$), подтверждая активацию IL-23/Th17-оси при стрессовых воздействиях.

Также отмечено достоверное повышение TNF- α на 31 % ($p < 0,05$), что отражает общую активацию провоспалительного цитокинового каскада, участвующего в поддержании хронического воспаления кожи.

Представленные данные подтверждают, что психоэмоциональный стресс усиливает системный иммуновоспалительный ответ, способствуя повышению уровней ключевых

цитокинов псориатического каскада и, следовательно, может увеличивать тяжесть клинических проявлений заболевания.

Th17-клетки. При проточной цитометрии отмечено: увеличение количества Th17-клеток (CD4+IL-17+) на 35 % ($p < 0,05$), что соответствует активации IL-23/Th17-оси под влиянием стрессовых факторов.

Корреляционный анализ. Между уровнем стресса и клинической активностью. PSS ↔ PASI: $r = 0,58$ ($p < 0,01$). PSS ↔ DLQI: $r = 0,63$ ($p < 0,01$). Между стрессом и нейроиммунными маркерами. PSS ↔ Substance P: $r = 0,54$. PSS ↔ кортизол: $r = 0,49$. Substance P ↔ триптаза: $r = 0,52$.

Между нейропептидами и цитокинами: Substance P ↔ IL-23: $r = 0,51$. Кортизол ↔ IL-17A: $r = 0,44$.

Наличие таких корреляций подтверждает участие стресс-индуцированных медиаторов в активации псориатического воспаления.

Интегральный анализ иммунных и нейроэндокринных связей. Комплексное сопоставление показателей позволило выявить два независимых, но взаимосвязанных патогенетических контура: нейроэндокринный: стресс → кортизол → нейропептиды → мастоциты, иммунный: IL-23 → Th17 → IL-17A → воспаление кожи.

Максимальная клиническая активность наблюдалась у пациентов с: высокими уровнями PSS, повышенными концентрациями Substance P и кортизола, выраженной активацией Th17-ответа.

Это подтверждает ключевую роль психоэмоционального стресса в усилении иммунного каскада псориаза.

ВЫВОД

Психоэмоциональный стресс является значимым модифицирующим фактором клинического течения псориаза. У пациентов с высоким уровнем стресса регистрировались существенно более выраженные клинические проявления заболевания: индекс PASI был выше на 34–40 %, а DLQI — на 55–60 % по сравнению с группой низкого стресса. Это подтверждает тесную связь между психоэмоциональным состоянием и тяжестью кожного процесса.

Стресс способствует активации нейроэндокринных механизмов, усиливающих воспаление при псориазе. У пациентов с высоким уровнем психоэмоционального напряжения выявлено значительное повышение концентрации кортизола, Substance P, VIP и триптазы, что свидетельствует об активации HPA-оси и нейрогенного воспаления. Нейропептид Substance P увеличивался почти вдвое, что указывает на его ведущую роль в стресс-индуцированной дермальной дисрегуляции.

Высокий уровень стресса ассоциирован с усилением провоспалительного иммунного ответа. Уровни ключевых цитокинов псориатического каскада — IL-17A, IL-23 и TNF- α — были значимо повышены у пациентов с высоким уровнем стресса (на 31–42 %). Это подтверждает гиперактивацию Th17-иммунного пути как центрального звена иммунопатогенеза под влиянием стрессовых факторов.

Стресс усиливает активацию Th17-клеток. Количество CD4+IL-17+ Th17-клеток увеличивалось на 35 % у пациентов с выраженным стрессом, что указывает на прямое участие психоэмоциональных факторов в усилении IL-23/Th17-опосредованного иммунитета и запуске хронического воспалительного каскада в коже.

Обнаружены выраженные межсистемные корреляции между стрессовыми маркерами, цитокинами и клинической активностью псориаза. Выявлены статистически значимые связи между уровнями PSS и PASI ($r = 0,58$), DLQI ($r = 0,63$), Substance P ($r = 0,54$), кортизола ($r = 0,49$), а также между нейропептидами и цитокинами (Substance P \leftrightarrow IL-23, $r = 0,51$; кортизол \leftrightarrow IL-17A, $r = 0,44$). Это указывает на существование единого стресс-индуцированного нейроиммунного контура.

Комплексный анализ показал существование двух взаимосвязанных патогенетических контуров, усиливающих течение псориаза: нейроэндокринного (стресс \rightarrow кортизол \rightarrow нейропептиды \rightarrow активация мастоцитов), иммунного (IL-23 \rightarrow Th17 \rightarrow IL-17A \rightarrow хроническое воспаление). Их взаимодействие формирует устойчивый патологический круг, приводящий к обострению заболевания.

Психоэмоциональный стресс должен рассматриваться как ключевой терапевтический таргет при псориазе. Учитывая значительное влияние стресса на цитокиновый профиль, нейрогенные механизмы и клиническую активность болезни, введение мероприятий по управлению стрессом (психотерапия, когнитивно-поведенческая поддержка, релаксационные техники, коррекция тревоги и сна) может существенно повысить эффективность базовой терапии и улучшить качество жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 1):401–7.
2. de Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in psoriasis: A systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):140–7.
3. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55.
4. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983–94.
5. Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis pathophysiology: Current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):ii30–6.
6. Blauvelt A. The IL-23/IL-17 axis in psoriasis pathogenesis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(1):1–3.
7. Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: Diagnostic and therapeutic implications. *Psychother Psychosom.* 2001;70(3):121–8.
8. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CEM. Psychologic factors in psoriasis: Evidence and clinical implications. *Dermatol Clin.* 2005;23(4):681–9.
9. Richards HL, Ray DW, Kirby B, Mason D, Plant D, Main CJ, et al. Response of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis to psychological stress in psoriasis. *Arch Dermatol.* 2006;142(7):885–9.
10. Chen Y, Lyga J. Brain–skin connection: Stress, inflammation and skin aging. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014;13(3):177–90.
11. Peters EMJ, Arck PC, Paus R. Neuroimmunology of stress: Skin as a model. *Brain Behav Immun.* 2006;20(4):415–26.
12. Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, et al. Mast cells and inflammation in skin diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1279.
13. Harvima IT, Nilsson G, Naukkarinen A. Neuroimmune connections in psoriasis: Nerve growth factor, substance P and mast cells. *Exp Dermatol.* 2021;30(1):11–21.

14. Pincelli C. Nerve growth factor and keratinocytes: Regulation of growth and apoptosis. *Arch Dermatol Res.* 2000;292(11):533–6.
15. Buske-Kirschbaum A, Ebrecht M, Hellhammer DH. Blunted cortisol responses to psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *Psychother Psychosom.* 2010;79(1):39–42.
16. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunopathogenesis of psoriasis: Genetic, environmental and immunologic triggers. *Semin Immunopathol.* 2015;37(3):307–20.
17. Tausk FA, Whitmore SE, Eskin BA. Stress and the skin. *Int J Dermatol.* 2001;40(9):627–31.
18. Kim N, Cho YS. Neurogenic inflammation and skin disorders: IL-17/IL-23 and neuropeptide pathways. *Exp Dermatol.* 2017;26(6):597–604.