

Роль шкіри як гормонально активного органу в механізмах розвитку патології шкіри: огляд літератури

Л. О. Ковтун^{1,2}

¹Одеський національний медичний університет

²Комунальне некомерційне підприємство «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради

Резюме

Мета роботи – здійснити аналіз сучасних уявлень щодо гормональної активності шкіри як автономної нейроендокринної системи.

Матеріали та методи. Огляд базується на систематичному аналізі наукових публікацій, що були відібрані за допомогою пошуку в електронних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science і Google Scholar.

Результати та обговорення. Сучасні дослідження свідчать про те, що шкіра функціонує як складна нейроендокринно-імунна структура, здатна автономно синтезувати та метаболічно регулювати широкий спектр біологічно активних сполук. Ці речовини не лише забезпечують підтримання локального гомеостазу, а й відіграють провідну роль у патогенезі численних дерматологічних станів, зокрема запальних, аутоімунних і неопластичних процесів. Клітини епідермісу, дерми, придатків шкіри беруть участь у біосинтезі пептидних гормонів, стероїдів, нейропептидів, біогенних амінів, ейкозаноїдів і активних метаболітів вітамінів А та D. Виявлено також локальне продукування тиреоїдних гормонів – трийодтироніну та тироксину – а також експресію ферментів-деїодиназ, що регулюють їхню біологічну активність. Значний захисний ефект проти окисного стресу та ультрафіолетового uszkodження забезпечує мелатонін. Крім того, шкіра є джерелом синтезу окситоцину та вазопресину – нейропептидів, що беруть участь у регуляції поведінкових реакцій, стресової відповіді та водного гомеостазу.

Висновки. Визнання шкіри автономним гормонально активним органом відкриває нові можливості для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до лікування хронічних запальних дерматозів та профілактики шкірних неоплазій.

Ключові слова: шкіра, гормони, дерматози, пігментація, новоутворення.

DOI: 10.33743/2308-1066-2025-1-7-16

Сьогодні шкіра розглядається як активний гормональний орган, здатний не лише реагувати на системні ендокринні сигнали, а й самостійно синтезувати, метаболізувати та регулювати широкий спектр біологічно активних речовин [77]. Така функціональна здатність зумовлена активністю різних клітинних популяцій шкіри, зокрема епідермальних і фолікулярних кератиноцитів, себоцитів, меланоцитів, фіброblastів дерми, ендотеліальних клітин, гладком'язових клітин, дермальних нервових структур, а також сальних і потових залоз. Ці клітини здатні синтезувати сполуки, що діють локально (паракринно або аутокринно) або потрапляють у системний кровообіг, виконуючи функції класичних гормонів [53].

У шкірі гормони утворюються переважно двома шляхами: шляхом активації циркулюючих попередників та шляхом *de novo* синтезу з доступних прекурсорів [24, 53].

Перший механізм полягає у локальній активації біологічно неактивних форм гормонів, що циркулюють у крові. Клітини шкіри (кератиноцити, фіброblastи, меланоцити, клітини придатків) містять ферментативні системи, які забезпечують перетворення пролігандів у біологічно активні гормони безпосередньо на місці.

Це дозволяє шкірі оперативно адаптуватися до локальних потреб без залежності від центральної ендокринної регуляції.

Другий механізм – *de novo* синтез – передбачає ендогенне утворення гормонально активних сполук безпосередньо в клітинах епідермісу, дерми, а також у структурах шкірних придатків (сальних і потових залоз), незалежно від участі класичних ендокринних органів. У такий спосіб у межах шкірного мікросередовища формується автономна ендокринна система, здатна до синтезу широкого спектра біологічно активних речовин. Зокрема, доведено локальне продукування паратгормоноподібного пептида, адренкортикотропного гормону, α -меланоцитстимулюючого гормону, β -ендорфіну, катехоламінів (адреналіну, норадреналіну), інсуліноподібного фактора росту I, статевих стероїдів (андрогенів, естрогенів, прогестерону), кортикостероїдів, кальцитріолу (біологічно активної форми вітаміну D), трансретіноевої кислоти, ейкозаноїдів (простагландинів, простагландинів, лейкотрієнів), а також нейропептидів – окситоцину та вазопресину. Крім того, в клітинах шкіри – зокрема, у кератиноцитах, меланоцитах і фіброblastах – відбувається синтез мелатоніну

з триптофану. У межах локальної тиреоїдної осі встановлено також продукування тиреоїдних гормонів (трийодтироніну та тироксину) та активність ферментів-деїодиназ, що забезпечують регуляцію їх біологічної дії на тканини.

Особливо детально досліджено локальний аналог гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (НРА-осі) – мікросистему, що функціонує в межах шкірних тканин. Вона не лише реагує на системні сигнали, а й може активуватися автономно від загальної ендокринної системи [32].

Подальший аналіз буде зосереджено саме на механізмі *de novo* синтезу гормонів у шкірі. Цей процес забезпечує автономну гормональну активність шкірного покриву, що має критичне значення для місцевих реакцій на стресові або зовнішні впливи. Гормони, синтезовані у шкірі, можуть діяти на сусідні клітини або на саму гормон-продукуючу клітину [53]. Місцевий гормональний синтез у шкірі істотно впливає на регуляцію численних фізіологічних процесів, зокрема: активацію або пригнічення імунної відповіді, стимуляцію загоєння ран і регенерацію тканин, підтримку гідrolіпідного балансу, а також забезпечення бар'єрної функції епідермісу.

Порушення механізмів *de novo* синтезу гормонів у шкірі може призводити до розвитку різноманітних дерматологічних патологій, зокрема псоріазу, акне, екземи, себорейного та atopічного дерматиту, розацеа, шкірних інфекцій і запальних процесів, а також новоутворень, таких як базальноклітинна карцинома або меланома. Крім того, дисфункція локального гормонального синтезу може сприяти передчасному старінню шкіри [66].

Мета. Метою дослідження було проаналізувати сучасні уявлення про гормональну активність шкіри як автономної нейроендокринної системи, зокрема механізми *de novo* синтезу гормонів із доступних прекурсорів, та з'ясувати її роль у розвитку запальних дерматозів.

Матеріали та методи

У межах даного оглядового дослідження здійснено комплексний аналіз наукової літератури з метою систематизації сучасних уявлень про ендокринну функцію шкіри та її роль у патогенезі запальних дерматозів. Пошук джерел проводився у міжнародних науково-інформаційних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. До аналізу включалися оригінальні експериментальні та клінічні дослідження, оглядові публікації, метааналізи, що містили достовірні дані про гормональну активність різних клітин шкіри, зокрема епідермальних і фолікулярних кератиноцитів, себоцитів, меланоцитів, фібробластів дерми, ендотеліальних клітин, гладком'язових елементів, нервових структур дерми, а також сальних і потових залоз. Основними критеріями відбору джерел були наукова новизна та актуальність тематики, наявність чітко описаних методів дослідження, повна доступність тексту публікацій. Для об'єктивної оцінки та інтеграції інформації було застосовано метод контент-аналізу з елементами нарративного синтезу. Отримані матеріали були структуровані відповідно до сучасної концепції шкіри як нейроімунноендокринного органа, здатного до локального синтезу, метаболізму та регуляції гормонів, із подальшим врахуванням патофізіологічних механізмів, що мають клінічне значення при перебігу запальних дерматозів.

Результати та їх обговорення

Аналіз сучасної наукової літератури дає змогу окреслити провідні концепції щодо ролі шкіри як високоспеціалізованого ендокринного органа, здатного синтезувати, метаболізувати та регулювати гормонально активні сполуки з впливом як на локальні, так і на системні фізіологічні процеси. Узагальнення наявних наукових даних дозволяє виокремити ключові напрямки функціонування шкірної нейроендокринної системи, зокрема механізми *de novo* синтезу біологічно активних речовин, їхню взаємодію з системними ендокринними сигналами, а також участь у підтриманні гомеостазу і розвитку патологічних станів. У подальшому розділі детально проаналізовано, які саме гормони синтезуються окремими структурами шкіри та яке значення мають ці процеси для регуляції фізіологічних функцій і розвитку дерматопатологій.

Синтез паратгормоноподібного пептида у шкірі людини

Паратгормоноподібний пептид (PTHrP) є біологічно активною молекулою, що синтезується епідермальними та фолікулярними кератиноцитами. Він виконує функції локального регулятора проліферації та диференціації клітин шкіри, а також бере участь у контролі росту волосся. Його дія реалізується через аутокринні та паракринні механізми клітинної сигналізації, впливаючи як на самі кератиноцити, так і на інші клітинні популяції шкірного мікрооточення. Експресія PTHrP також виявлена у меланоцитах, що свідчить про потенційну участь цього пептиду в регуляції пігментного обміну [16, 40].

Недостатній синтез PTHrP у структурах шкіри може бути пов'язаний із низкою патологічних змін, зокрема уповільненням загоєння, порушенням процесів регенерації епідермісу, зниженням еластичності тканин та підвищеною схильністю до інфекцій. Ці порушення обумовлені дисфункцією клітинних механізмів, що забезпечують проліферацію, диференціацію та відновлення шкірного покриву.

Особливе значення мають дані щодо взаємодії 1,25-дигідроксिवітаміну D₃ з паратгормоном (PTH) та PTHrP, внаслідок якої підвищується експресія кателіцидину – антимікробного пептиду, що посилює бар'єрну й імунну функцію шкіри. Зокрема, *Muehleisen B. та співавт.* продемонстрували, що локальне введення PTH у шкіру мишей знижує їхню чутливість до інфекції, викликаній *Streptococcus pyogenes*. Це вказує на здатність системи PTH/PTHrP частково компенсувати дефіцит вітаміну D шляхом активації продукції антимікробних пептидів [44].

Таким чином, наявні докази підкреслюють значущу роль паратгормоноподібного пептиду як елемента місцевої гормональної регуляції шкіри. Його недостатність асоціюється з порушенням регенеративних процесів, ослабленням захисного бар'єру та підвищеним ризиком бактеріального ураження, що дозволяє розглядати PTHrP як перспективну терапевтичну мішень у дерматології.

Синтез кортикотропін-релізінг гормону у шкірі людини

Кортикотропін-релізінг гормон (CRH) є ключовим регулятором стресової відповіді не лише в межах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, але й у периферичних

тканинах, зокрема в шкірі. Він забезпечує адаптивну реакцію на місцеві подразники, опосередковуючи процеси ангиогенезу, терморегуляції, пігментації та репарації. Як зазначають *Slominski AT. з колегами*, CRH у шкірному мікросередовищі функціонує як плейотропний медіатор, залучений до багатьох ланок регуляції в системі «шкіра–стрес–запалення» [24]. У структурі епідермісу основними продуцентами CRH є себоцити та фолікулярні кератиноцити. Ці клітини беруть участь у формуванні локального гормонального профілю та відповідають за адаптацію шкіри до впливу запальних і інфекційних агентів. Згідно з даними вищезазначеного дослідження, порушення секреції CRH у цих структурах спричиняє уповільнення загоєння ран, зменшення синтезу колагену та втрату еластичності шкіри.

Ендотеліальні клітини також експресують CRH, що свідчить про його важливу роль у модуляції судинного тону, капілярної проникності та неоваскуляризації. Як підкреслюють ті ж автори, це забезпечує шкірну мікроциркуляцію, особливо в умовах підвищеного фізіологічного або психоемоційного навантаження.

Додаткову нейроендокринну підтримку забезпечують дермальні нервові закінчення, які, за результатами дослідження *Slominski AT. зі співавторами*, є джерелом локального CRH та координують запальну реакцію, больову чутливість і нейроімунну відповідь. Зниження його синтезу асоціюється з підвищеним ризиком розвитку таких хронічних дерматозів, як atopічний дерматит і псоріаз [24].

У терморегуляторних процесах беруть участь потові залози, тоді як меланоцити відіграють роль у пігментному гомеостазі. *Rassouli O. з колегами* зазначають, що дисфункція CRH-сигналіну в цих клітинах може спричинити порушення потовиділення (гіпер- або ангідроз) та розлади пігментації, зокрема гіпо- чи гіперпігментацію [45].

До клітин-мішеней CRH у дермі належать також гладком'язові клітини та фібробласти, які контролюють тонус, еластичність і регенераційний потенціал шкіри. Згідно з висновками авторів огляду в *Endocrine Reviews*, зниження активності цього гормону в зазначених структурах пов'язане з порушенням дермальної архітектури й прогресуючим старінням шкіри [24].

Таким чином, як резюмують дослідники *Slominski AT. та Rassouli O. з колегами*, CRH у шкірі виступає як універсальний локальний регулятор, що інтегрує сигнали стресу, імунної відповіді, трофіки та бар'єрної функції, забезпечуючи цілісність шкірного мікросередовища.

Синтез урокортина у шкірі людини

Урокортин (Ucn) – ендогенний нейропептид із родини кортикотропін-вивільнюючих пептидів (CRH-related peptides), що виконує ключову роль у регуляції локальних фізіологічних процесів, зокрема у відповідь на стресові чинники [13].

На сьогодні ідентифіковано три його ізоформи – Ucn1, Ucn2 та Ucn3, які реалізують біологічні ефекти через рецептори двох типів: CRH-R1 та CRH-R2. Останні задіяні як у нейроендокринній, так і в периферичній регуляції [56]. Шкіра, як виявлено, не лише реагує на урокортин, а й сама є його активним джерелом. Зокрема, ендогенна продукція Ucn1 зафіксована у шкірних екстрактах людини та миші, а також у культурах кератиноцитів і меланомних клітин. Дані

мас-спектрометрії та рідинної хроматографії підтверджують наявність пептиду з фізико-хімічними характеристиками, ідентичними стандарту Ucn1. Крім того, ампліфікація гена з повною гомологією підтверджує активну експресію Ucn1 у шкірній тканині [64].

Як зазначають *Datta D. та співавт.*, експресія урокортину виявлена у широкому спектрі клітин шкіри – кератиноцитах, меланоцитах, ендотеліальних клітинах, нервових закінченнях, потових залозах, судинних елементах та фібробластах [14].

Такий широкий розподіл свідчить про його багатфункціональність у дермальному мікрооточенні. Зокрема, Ucn1 регулює проліферацію та диференціацію клітин, відповідає на ультрафіолетове випромінювання, чинить антиоксидантну дію, модулює пігментацію, впливає на мікроциркуляцію, судинний тонус, секрецію поту, бере участь у передаванні больових та запальних сигналів, а також у процесах загоєння [64]. Як продемонстрували *Watanuki Y. та співавт.*, показовим прикладом функціональної активності Ucn1 є його залучення до процесів пігментації в умовах дії ультрафіолету В-спектра (UVB). Експерименти на клітинах меланоми HMV-II засвідчили, що UVB-опромінення індукуює експресію Ucn1, транскрипційних факторів Nur77 та Nur77, а також меланогенез-асоційованого ферменту TRP1. Нокдаун гена Ucn1 супроводжується зниженням рівня UVB-індукованого TRP1, що підтверджує безпосередню участь Ucn1 у регуляції меланогенезу [68].

Крім того, урокортин виконує імуномодуючу функцію. Зокрема, CRF, Ucn1 і Ucn2 здатні індукувати експресію TLR4 у макрофагах – рецептора, що забезпечує розпізнавання бактеріального ліпополісахариду (LPS) і активацію запального каскаду. Механізм дії реалізується шляхом транскрипційної активації гена TLR4 за участі факторів PU.1 та AP-1, з переважним залученням рецептора CRF2, що підтверджено його селективним антагонізмом [12].

Таким чином, урокортин виступає ключовим компонентом локальної нейроендокринної та імунної регуляції в шкірі. Його здатність до ендогенного синтезу, участь у механізмах захисту від стресу, контролі пігментації та запалення окреслює перспективи для розробки нових терапевтичних підходів у лікуванні стрес-індукованих і запальних дерматозів.

Синтез проопіомеланокортина та його пептидів у шкірі людини

Проопіомеланокортин (ПОМС) – білок-попередник, з якого внаслідок посттрансляційної обробки утворюється низка біологічно активних пептидів із регуляторною функцією в шкірі. До них належать адренотропін-кортикотропний гормон (АКТГ), α -, β - і γ -меланоцитстимулювальні гормони (MSH), а також β -ендорфін. Ці молекули залучені до процесів пігментоутворення, місцевої імунної модуляції, протизапальної відповіді та сенсорної регуляції. Експресія гена ПОМС активується в меланоцитах, що підтверджується аналізом mRNA [46].

За даними *Busuttill V., Zouboulis CC.* пептиди, синтезовані на основі ПОМС, секретуються різними клітинними популяціями шкіри – кератиноцитами, меланоцитами, клітинами Лангерганса, клітинами зовнішнього шару волосного фолікула, фібробластами дерми

та ендотеліальними клітинами мікросудин, де вони беруть участь у підтриманні шкірного гомеостазу [9, 77].

АСТН – це пептид, що складається з 39 амінокислот і утворюється внаслідок протеолітичного розщеплення РОМС. Його дія реалізується, зокрема, через зв'язування з рецептором меланокортину 1 типу (MC1R), експресованим на поверхні меланоцитів, де він індукує меланогенез аналогічно до α -меланоцитстимулювального гормону (α -MSH) [74]. Окрім пігменторегуляторної дії, АСТН проявляє виражені імуносупресивні властивості, знижуючи синтез прозапальних цитокінів, таких як IL-1, IL-6 та TNF- α , що сприяє обмеженню надмірної запальної реакції в шкірі, зокрема при запальних дерматозах [72].

Дані експериментальних досліджень також свідчать, що АСТН модулює імунну відповідь шкірних клітин. Наприклад, при стимуляції людських кератиноцитів лінії HaCaT цим гормоном спостерігалось підвищення експресії інтерлейкіну-18 (IL-18), що вказує на його складну, контекстно-залежну роль у шкірному імунитеті [2].

Альфа-меланоцитстимулювальний гормон (α -MSH) – 13-амінокислотний пептид, що зв'язується з MC1R, який належить до класу А G-білок-зв'язаних рецепторів (GPCR) [74]. Активация MC1R запускає сигнальний каскад за участю Gs-білків, які стимулюють аденілатциклазу, що призводить до підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату (сAMP). Останній активує протеїнкіназу А (PKA), яка фосфорилує транскрипційний фактор CREB. Це, у свою чергу, індукує експресію транскрипційного фактора, асоційованого з мікрофталмією (MITF) – ключового регулятора меланогенезу [26].

Таким чином, α -MSH відіграє провідну роль у синтезі меланіну та захисті шкіри від ультрафіолетового опромінення.

Бета-меланоцитстимулювальний гормон (β -MSH) є біологічно активним пептидом, що також походить із РОМС. Його основною мішенню є рецептор меланокортину 4 типу (MC4R), через який реалізується сигналізація за участю сAMP та MITF, подібно до α -MSH [33, 59].

Крім того, β -MSH здатний взаємодіяти з MC1R на меланоцитах, стимулюючи активність тирозинази – ключового ферменту меланогенезу, хоча його афінність і біологічна ефективність поступаються α -MSH та АСТН. Він також впливає на проліферацію меланоцитів і синтез меланіну [8].

Гамма-меланотропін (γ -MSH) є менш вивченим компонентом меланокортинової системи, що утворюється в результаті протеолізу прекурсора проопіомеланокортину (РОМС), основним джерелом якого є pars intermedia гіпофіза. Проте сучасні дані свідчать про можливість його позагіпофізарного синтезу, зокрема в шкірі. Локальна продукція γ -MSH забезпечується завдяки експресії різних транскрипційних варіантів РОМС у клітинах епідермального та дермального походження. Як показано в роботі Zapletal E. та співавторів, кератиноцити експресують як повнорозмірну, так і усічену mRNA РОМС, тоді як дермальні фібробласти – переважно сплайсовані форми, які зберігають трансляційну активність. Присутність білка підтверджено в клітинних лізатах навіть при відсутності повної mRNA [76].

Таким чином, автономна продукція γ -MSH у шкірному мікрооточенні є біологічно обґрунтованою

і потенційно значущою. Завдяки наявності рецепторів меланокортинової системи в клітинах шкіри γ -MSH може впливати на регуляцію імунної відповіді, оксидативний гомеостаз, бар'єрну функцію епідермісу та процеси регенерації.

β -ендорфін – ендогенний пептид, що складається з 31 амінокислоти і утворюється шляхом протеолітичного розщеплення β -ліпотропіну, одного з похідних проопіомеланокортину (РОМС). Його дія реалізується через опіїдні рецептори μ - та δ -типу, що експресуються на меланоцитах епідермісу та волоссяних фолікулах. Активация цих рецепторів ініціює сигнальні шляхи, пов'язані з протеїнкіназою С (PKC), які стимулюють меланогенез, проліферацію меланоцитів і дендритогенез, особливо у волоссяних фолікулах, де β -ендорфін підтримує морфофункціональний стан і гомеостаз [6]. Накопичені дані підтверджують значущість β -ендорфіну як паракринного модулятора шкірної нейроендокринної системи, що інтегрує гормональні та стресові сигнали з регуляцією пігментації шкіри і волосся.

Отже, система проопіомеланокортину становить ключовий компонент нейроендокринної регуляції шкіри, де її пептиди через взаємодію з меланокортиновими та опіїдними рецепторами забезпечують підтримання пігментного гомеостазу, імунного контролю, протизапального захисту і функціональної активності волоссяних фолікулів, що відкриває перспективи для таргетної дерматологічної терапії.

Синтез пролактину у шкірі людини

Пролактин (PRL) синтезується не лише в гіпофізі, але й локально – в епідермальних кератиноцитах і структурах волоссяних фолікулів. Як продемонстровано в дослідженні Langan EA. та співавторів, застосування органних культур шкіри та волоссяних фолікулів, вирощених у безсироватковому середовищі, дозволило детально охарактеризувати внутрішньошкірну регуляцію PRL та ідентифікувати його локальні джерела продукції й мішені дії. Такий підхід дав можливість ідентифікувати локальні джерела продукції PRL і його мішені в ізолюваному середовищі [43].

У подальших дослідженнях Langan EA. звертає увагу на роль PRL як ключового медіатора шкірної відповіді на стрес. Автор описує його участь у регуляції імунної відповіді, ангіогенезу, проліферації кератиноцитів, підтриманні клітинного резерву з високим регенеративним потенціалом, рості волоссяного фолікула та функціонуванні сальних залоз. Це підтверджує потенційну причетність PRL до патогенезу таких дерматозів, як акне, псоріаз, аутоімунні бульозні дерматози та кропив'янка [25].

Перспективними напрямками подальших наукових розвідок є поглиблене вивчення впливу гострого та хронічного стресу на регуляцію експресії PRL у шкірних структурах, а також дослідження клінічної доцільності й терапевтичного потенціалу антагоністів рецепторів пролактину (PRLR) як інноваційних засобів для корекції стрес-індукованих дерматозів.

Синтез інсуліноподібного фактора росту в шкірі людини

Інсуліноподібний фактор росту I (IGF-I) є ключовим ефекторним пептидом осі гормону росту та інсуліноподібного фактора росту (ось GH/IGF), який

відіграє визначальну роль у підтриманні гомеостазу шкіри, регенерації, проліферації клітин, рості волосся та диференціюванні епідермальних структур. На відміну від соматотропіну (GH), для якого бракує переконливих доказів ендogenous синтезу в шкірі, IGF-I активно продукується локально різними клітинними елементами дерми та епідермісу, утворюючи автономну регуляторну систему [27].

Основним джерелом IGF-I у шкірі є дермальні фібробласти. Вони не лише продукують IGF-I, але й синтезують інсуліноподібний фактор росту II (IGF-II) та IGF-зв'язуючий білок-3 (IGFBP-3). Останній регулює біодоступність IGF у позаклітинному матриксі та володіє власною біологічною активністю, зокрема здатністю модулювати апоптоз і проліферацію клітин. IGF-I, синтезований фібробластами, бере участь у підтриманні структурної цілісності дерми, стимулює синтез колагену та сприяє загоєнню пошкоджень [21].

Меланоцити, розташовані в базальному шарі епідермісу на межі з дермою, є не лише основними продуцентами меланіну, але й здатні синтезувати IGF-I. Експресія IGF-I та його рецепторів у шкірі людини, зокрема в меланоцитах, свідчить про можливість аутокринної регуляції функцій цих клітин [61].

IGF-I, що продукується меланоцитами, бере участь у регуляції меланогенезу, підтримці життєздатності клітин та адаптації до стресових факторів, зокрема ультрафіолетового опромінення. Цей механізм має суттєве значення у патогенезі пігментних порушень і пухлин меланоцитарного походження.

Окремі дослідження свідчать про здатність епідермальних кератиноцитів, зокрема клітин гранулярного шару (*stratum granulosum*), до синтезу IGF-I. Імуногістохімічний аналіз і метод *in situ* гібридизації підтвердили експресію IGF-I у цих клітинах у фізіологічних умовах [48].

Крім того, експерименти на трансгенних моделях показали, що активація продукції IGF-I кератиноцитами сприяє прискоренню загоєння ран і росту волосся, що свідчить про їхню функціональну активність у системі місцевої регенерації [35]. Секреція IGF-I у шкірі активується не лише за умов фізіологічної регенерації, але й у відповідь на ушкодження, запальні процеси чи фотостаріння. У таких ситуаціях IGF-I відіграє роль імуномодулятора та стимулятора репаративних процесів. Крім того, він бере участь у рості волоссяних фолікулів, підтримці бар'єрних властивостей шкіри та формуванні її морфологічної цілісності [20, 73].

Таким чином, локальна IGF-система в шкірі функціонує як самостійна регуляторна вісь, в основі якої лежить синтез IGF-I такими клітинними компонентами, як дермальні фібробласти, меланоцити та епідермальні кератиноцити. Дисфункція цієї системи може бути причетною до розвитку численних дерматологічних порушень, включаючи акне, гіперпигментації, порушення репарації, новоутворення шкіри та фотостаріння.

Локальний шкірний стероїдогенез та катехоламіногенез. Стероїдогенез у шкірі є автономно регульованим біосинтетичним процесом утворення біологічно активних стероїдних гормонів, що може відбуватися незалежно від центральної ендокринної регуляції. Клітини шкіри мають повний ферментативний

апарат для *de novo* синтезу глюкокортикоїдів і статевих стероїдів з холестерину. Це забезпечується експресією ключових стероїдогенних ферментів – CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2, CYP11B1, (3 β -HSD), 17 β -HSD, 5 α -редуктази, ароматази – а також рецепторів до адренокортикотропного гормону АСТН – (MC2R) [58].

У локальному гормональному метаболізмі беруть участь різні типи клітин шкіри, кожен із яких виконує специфічні функції в підтриманні гормонального гомеостазу. Зокрема, кератиноцити здатні синтезувати кортикостерон і кортизол, регулюючи перебіг запальних реакцій і забезпечуючи цілісність епідермального бар'єра. Ці функції реалізуються через експресію стероїдогенних ферментів – CYP11A1, CYP17A1, 3 β -HSD, 11 β -HSD – і наявність рецепторів до АСТН 1 [24, 58].

Меланоцити, окрім своєї ролі у пігментації, також здатні продукувати глюкокортикоїди, що сприяє захисту від ультрафіолетового опромінення і впливає на імунну відповідь. Дермальні фібробласти беруть участь у синтезі глюкокортикоїдів, забезпечуючи регуляцію процесів загоєння ран та тканинної регенерації. Сальні залози відіграють провідну роль у метаболізмі андрогенів: тут дегідроепіандростерон (DHEA) та андростендіон перетворюються на тестостерон і дигідротестостерон (ДГТ), що при надмірній активності спричиняє розвиток акне, себореї та андрогенетичної алопеції [66].

Волоссяні фолікули виявляють високу чутливість до андрогенів і локально модифікують їхню активність, що є ключовим у патогенезі андрогенетичної алопеції. Потові залози, зокрема апокринові, також мають ферментативні системи, потенційно здатні до стероїдогенезу, хоча їхня функціональна роль у цьому процесі залишається недостатньо вивченою.

Функціональне значення локального стероїдогенезу полягає у тонкому налаштуванні шкірного імунітету, підтриманні бар'єрної функції, диференціації кератиноцитів, а також забезпеченні протизапального ефекту. Порушення цих процесів може спричинити розвиток дерматологічних захворювань. Зокрема, при псоріазі та атопічному дерматиті спостерігається зниження продукції ендogenous глюкокортикоїдів, що асоціюється з посиленням запаленням і порушенням епідермального бар'єра [57].

Окрім стероїдних гормонів, шкіра також є джерелом катехоламінів, зокрема дофаміну, норадреналіну та адреналіну, які синтезуються локально в рамках катехоламіногенезу. Провідну роль у цьому процесі відіграють кератиноцити, де виявлено експресію тирозингідроксилази (ТН), кофактора 6R-5,6,7,8-тетрагідробіоптерину (6-BH₄), а також фенілетаноламін-N-метилтрансферази (PNMT), що необхідна для перетворення норадреналіну в адреналін [5].

Хоча інші клітини шкіри, такі як меланоцити, тучні клітини та дендритні клітини, не здійснюють синтез катехоламінів, вони залишаються чутливими до їхньої дії, що визначає їхню участь у патогенезі ряду дерматозів. Катехоламіни здатні активувати кератиноцити та стимулювати продукцію прозапальних цитокінів, що є важливим фактором при псоріазі, порушувати цілісність епідермального бар'єра при атопічному дерматиті, підвищувати ліпогенез у сальних залозах при акне, індукувати дегрануляцію тучних клітин при кропив'янці,

а також пошкоджувати меланоцити, що розглядається як один із механізмів розвитку вітиліго [1, 22, 52, 60, 75].

Таким чином, стероїдогенез і катехоламіногенез у шкірі становлять складну інтегровану систему клітинно-специфічних регуляторних механізмів, що забезпечують гомеостаз, імунну рівновагу, бар'єрну функцію та пігментацію. Порушення цих процесів є важливим патогенетичним чинником у розвитку широкого спектра дерматологічних захворювань, що робить локальні гормональні системи перспективною мішенню для новітніх терапевтичних стратегій.

Метаболізм вітаміну А в кератиноцитах та його клінічне значення в дерматології. Кератиноцити беруть активну участь у метаболізмі вітаміну А. Вони здатні синтезувати біологічно активну форму цього вітаміну – all-trans-ретиноеву кислоту (ATRA), яка відіграє важливу роль у регуляції проліферації, диференціації та імунного гомеостазу шкірного покриву. Синтез ATRA відбувається у два етапи: спочатку ретинол окиснюється до ретиналю за участю ферментів алкогольдегідрогеназ (ADH), а потім ретиналь перетворюється в ATRA за допомогою альдегіддегідрогеназ (ALDH). У кератиноцитах ідентифіковано ізоформи ALDH1A1, ALDH1A2 та ALDH1A3, що забезпечують цей процес [31,67].

Після утворення ATRA взаємодіє з ядерними рецепторами ретиноїдів – ретиноевими кислотними рецепторами (RAR) та ретиноїд Х-рецепторами (RXR), які у вигляді гетеродимерів зв'язуються з ретиноїдними відповідальними елементами в ДНК, активуючи експресію генів, пов'язаних з процесами диференціації, протизапальної відповіді та регуляції росту клітин [63].

Саме ці властивості обумовлюють клінічну ефективність ATRA при лікуванні таких дерматологічних захворювань, як акне, псоріаз, іхтіоз, актиничний кератоз і деякі форми раку шкіри [47].

Однак тривале використання ATRA може призводити до розвитку фармакологічної резистентності, що пов'язано зі зростанням активності ферментів цитохрому P450, зокрема CYP26A1 і CYP26B1, які метаболізують ATRA до неактивних форм, знижуючи її біодоступність [70]. У відповідь на цю проблему було запропоновано використання ретиноїдних метаболізм-блокуючих агентів (RAMBA), які інгібують активність згаданих ферментів і дозволяють підтримувати підвищений рівень ендогенного ATRA в тканинах. До таких засобів належать кетоконазол і ліарозол, які продемонстрували ефективність як у доклінічних дослідженнях, так і в клінічній практиці, зокрема при лікуванні ламелярного іхтіозу [23,34].

Таким чином, оптимізація метаболічного шляху ретиноевої кислоти через модуляцію ферментативної активності відкриває нові можливості для посилення терапевтичного потенціалу ATRA у дерматології.

Синтез вітаміну D у кератиноцитах. Цей фотохімічний і ферментативний процес є поетапним, що має ключове значення для підтримання функціонального стану шкіри. Першим етапом цього синтезу є фотоліз 7-дегідрохолестеролу – стеролу, що природно накопичується в клітинних мембранах кератиноцитів у шарі епідермісу. Під впливом ультрафіолетового випромінювання В-діапазону (290–315 нм) відбувається розрив зв'язків у молекулі 7-дегідрохолестеролу, внаслідок чого утворюється нестабільний продукт – прекальциферол

(previtamin D₃). Цей проміжний метаболіт зазнає подальшого термозалежного ізомерного перетворення у стабільну форму – холекальциферол (вітамін D₃), який є неактивною формою вітаміну D [7, 19].

У наступному етапі холекальциферол піддається ферментативній гідроксилюванню, що може відбуватися безпосередньо в кератиноцитах завдяки наявності ферментів CYP27A1 (стерол-27-гідроксилаза) та CYP27B1 (25-гідроксивітамін D-1α-гідроксилаза). У результаті двоступеневої реакції гідроксилювання утворюється активна форма вітаміну D – 1,25-дигідроксихолекальциферол (кальцитріол, 1,25(OH)₂D₃) [7].

Саме ця форма має найвищу біологічну активність і здатна реалізовувати регуляторні функції шляхом взаємодії з ядерним рецептором вітаміну D (VDR), який експресується у кератиноцитах [71].

Активованний комплекс кальцитріолу з рецептором вітаміну D (VDR) транслокується в ядро клітини, де зв'язується з вітамін D-відповідальними елементами (VDRE) на ДНК, індукуючи або пригнічуючи експресію цільових генів. Ці гени залучені до регуляції проліферації та диференціації епідермальних клітин, формування шкірного бар'єра, протизапальної відповіді, а також до механізмів вродженого імунітету [7].

Як підкреслює *Bikle DD.*, локальний метаболізм вітаміну D у кератиноцитах набуває особливої клінічної значущості при запальних дерматозах, зокрема псоріазі, атопічному дерматиті, розацеа та екземі. У хворих із цими патологіями виявляють порушення диференціації епідермальних клітин, посилену проліферацію та стійке хронічне запалення [7].

За даними *Piotrowska A. та співавт.*, недостатній рівень вітаміну D або порушення його активації в шкірі асоціюється з дефіцитом антимікробних пептидів, насамперед кателіцидину, і зниженням ефективності шкірного бар'єра, а також з імунною дисрегуляцією та гіперактивністю Т-клітин [42].

Отже, забезпечення адекватного синтезу та активації вітаміну D у кератиноцитах є не лише необхідною умовою підтримання епідермального гомеостазу, але й одним із потенційних напрямів терапевтичної модифікації перебігу запальних дерматозів. Це зумовлює науковий інтерес до використання вітаміну D або його аналогів у місцевій і системній терапії шкірних захворювань.

Синтез ейкозаноїдів у кератиноцитах і себоцитах шкіри. Ейкозаноїди є біологічно активними ліпідними медіаторами, які синтезуються з арахідонової кислоти під дією ферментів циклооксигенази (COX) та ліпооксигенази (LOX). У шкірі основними джерелами цих сполук виступають кератиноцити та себоцити, що беруть активну участь у регуляції запальних, судинних, імунних та репаративних процесів. Найбільш вивченими класами ейкозаноїдів у дерматологічному контексті є простагландини, простацикліни та лейкотрієни.

Синтез простагландинів у кератиноцитах та себоцитах відбувається внаслідок активації циклооксигенази-2 (COX-2), яка перетворює арахідонову кислоту на нестабільний проміжний продукт – простагландин H₂ (PGH₂). Далі під дією тканинно-специфічних ізоформ синтаз утворюються різні біологічно активні простагландини: PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, а також

простакилін (PGI_2) і тромбоксан A_2 . Згідно з даними *Fogh K. i Kragballe K.*, PGE_2 є ключовим медіатором запалення в шкірі. У кератиноцитах він стимулює проліферацію, посилює експресію прозапальних цитокінів і сприяє вазодилатації, судинній проникності та хемотаксису імунних клітин. У патогенезі atopічного дерматиту та псоріазу підвищені рівні PGE_2 корелюють із клінічною тяжкістю уражень шкіри, включаючи еритему, свербіж і набряк [18].

Як наголошують *Sanford JA. i sniavm.*, себоцити здатні активно продукувати PGE_2 у відповідь на мікробні продукти *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), такі як ліпотьєхоева кислота та коротколанцюгові жирні кислоти. Ці стимули активують як класичні сигнальні шляхи (через TLR2), так і епігенетичні механізми, що зумовлює інтенсивну прозапальну відповідь із розвитком набряку, клітинної інфільтрації та формування запальних елементів при акне [51].

Водночас, за спостереженнями *Almoughrabie S. та sniavm.*, у фізіологічних умовах *C. acnes* може індукувати синтез епідермальних ліпідів і підтримувати бар'єрну функцію шкіри. Однак при порушенні імунної толерантності цей коменсал стає тригером надмірного утворення ейкозаноїдів і хронічного запалення [11].

Fisher GW. i sniavm. звертають увагу, що в патогенезі розацеа простагландини PGE_2 та PGD_2 залучені до нейроваскулярної дисфункції, спричиняючи еритему, телеангіоектазії та сенсорні порушення. Дослідники пояснюють, що простагландини активують ванілоїдні рецептори TRPV1 і TRPV4 , що веде до вивільнення нейропептидів та розвитку нейрогенного запалення і клінічної гіперестезії [17].

Як доповнюють *Yang F. та sniavm.*, антимікробний пептид LL-37 активує мастоцити через рецептор MRGPRX2 , спричиняючи секрецію PGD_2 , що посилює вазодилатацію та сенсорну гіперреактивність [54].

Простакиліни, зокрема PGI_2 , за даними *Patel K. i Peebles RS.*, синтезуються переважно кератиноцитами. Цей процес активується під впливом цитокінових або механічних стимулів за участі ферменту простакилінсинтази, хоча точні регуляторні механізми залишаються недостатньо вивченими. Автори зазначають, що PGI_2 має вазодилатуючі, антиагрегантні та протизапальні властивості. У шкірі він покращує мікроциркуляцію, зменшує ризик мікротромбозів, сприяє загоєнню ран і модулює імунну відповідь, хоча дослідження щодо його ролі в дерматологічних захворюваннях ще на ранній стадії [41].

Лейкотрієни – ще одна важлива група ейкозаноїдів. *Simard M. i sniavm.* наголошують, що лейкотрієни, які утворюються під дією ферменту 5- LOX , є важливими медіаторами хронічного запалення. Зокрема, LTB_4 виступає потужним хемоаттрактантом нейтрофілів і Т-клітин. Автори підкреслюють, що в умовах псоріазу та atopічного дерматиту рівень LTB_4 у шкірі зростає, сприяючи рекрутуванню ефекторних клітин у дерму [55].

На думку *Sadik CD. та колег*, цистеїніллейкотрієни (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) також беруть участь у розвитку свербіжу, набряку і вазоконстрикції, відіграючи роль у патогенезі як алергічних, так і неалергічних дерматозів [49].

Отже, як підкреслюють численні дослідники, кератиноцити та себоцити є активними учасниками

ендогенного синтезу ейкозаноїдів, формуючи складну мережу міжклітинної сигналізації у шкірі. Простагландини, простакиліни та лейкотрієни беруть участь у розвитку як гострих, так і хронічних дерматозів, впливаючи на судинну реакцію, проліферацію клітин, сенсорну гіперреактивність та імунну відповідь. Поглиблене розуміння механізмів їхнього синтезу й дії відкриває нові перспективи для таргетної терапії шкірних захворювань шляхом інгібування або регуляції ліпідних сигнальних каскадів.

Синтез окситоцина та вазопресину у шкірі

Окситоцин і вазопресин традиційно розглядаються як нейропептиди, що синтезуються в гіпоталамусі та секретуються нейрогіпофізом у системний кровотік. Однак сучасні дослідження свідчать про можливість їх локального синтезу в периферичних тканинах, зокрема у шкірі. Епідермальні кератиноцити мають здатність до синтезу та секреції окситоцину, а також потенційно вазопресину, однак участь останнього у шкірному гормональному метаболізмі потребує подальшого експериментального підтвердження.

Згідно з дослідженням *Denda S. та sniavm.*, у кератиноцитах людини виявлено експресію mRNA окситоцину та білка нейрофізину I, що підтверджує автономний синтез окситоцину незалежно від ЦНС. Його вивільнення індукується активацією пуринергічних P2X -рецепторів, зокрема після впливу аденозин-5'-[γ -тіо]трифосфату ($\text{ATP}\gamma\text{S}$), що супроводжується підвищенням внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} [37]. Подальші дослідження показали, що окситоцин здатний знижувати рівень оксидативного стресу та запальної активності, а також пригнічувати надмірну проліферацію кератиноцитів. Це має важливе значення, зокрема для патогенезу atopічного дерматиту [38].

Щодо вазопресину, експериментальних доказів його локального синтезу в шкірі наразі недостатньо. Однак протеомні дослідження показали активацію генів-попередників вазопресину у відповідь на УФ-опромінення, що вказує на потенційне залучення цього гормону до шкірної відповіді на стрес [15]. Додатково, про функціональну активність вазопресину в шкірі свідчить виявлення рецепторів V1A у сенсорних нейронах, які іннервують шкірні структури. Активність цих рецепторів вазопресиноом здатна модулювати більову чутливість, нейрогенне запалення та інші шкірні реакції. Це підтверджується роботами *Qiu F. та Han RT.*, в яких описано здатність вазопресину через V1A -рецептори впливати на активність сенсорних нейронів і механізми теплової анальгезії [36, 39].

Таким чином, наявність локального синтезу окситоцину, потенційна продукція вазопресину, а також експресія відповідних рецепторів у шкірі відкриває нові перспективи для розуміння патогенезу хронічних дерматозів, зокрема atopічного дерматиту та нейрогенно-запальних процесів, а також для розробки нових підходів до лікування з використанням модуляторів окситоцинової та вазопресинової систем.

Синтез мелатоніну у шкірі

Останні наукові дані суттєво розширили класичне уявлення про мелатонін як виключно епіфізарний гормон, виявивши його автономний синтез у шкірі.

Як повідомляють *Slominski A. та співавт.*, епідерміс, волосяні фолікулі, кератиноцити, меланоцити та дермальні папілярні клітини експресують ключові ферменти аріламіноалкіламін-N-ацетилтрансферазу (AANAT) та гідроксіндол-О-метилтрансферазу (HIOMT), що забезпечують *de novo* синтез [29].

Цей локальний синтез, як підкреслюють *Fischer TW. та співавт.*, функціонує незалежно від центральної нервної системи та може активуватися у відповідь на вплив природних стресорів, таких як ультрафіолетове випромінювання та оксидативний стрес. Такий ендогенний механізм вказує на роль мелатоніну як природного цитопротекторного агента у дерматології, особливо у шкірі, схильній до фотопшкоджень чи запалень [28]. Мелатонін демонструє потужні антиоксидантні властивості, виступаючи як поглинач вільних радикалів і посилюючи активність ключових антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза та глутатіонпероксидаза. Ці дані, підтверджені *Monteiro KКАС. та співавт.*, обґрунтовують доцільність використання мелатоніну для профілактики та лікування УФ-індукованих шкірних ушкоджень, а також для терапії хронічних запальних дерматозів, зокрема атопічного дерматиту, псоріазу та розацеа [3].

Крім того, як зазначають *Slominski AT. та співавт.*, мелатонін здатний модулювати проліферацію, диференціювання та апоптоз клітин, а також пригнічувати активність тирозинази, що призводить до зниження меланогенезу. Це обґрунтовує потенціал його застосування при гіперпигментаційних розладах, зокрема мелазмі та постзапальній пігментації, завдяки депігментувальним та меланостатичним властивостям [30]. Крім цього, антипроліферативні та проапоптотичні ефекти мелатоніну можуть бути перспективними у дерматоонкології, оскільки сприяють підвищенню ефективності стандартних терапевтичних підходів при лікуванні новоутворень шкіри, одночасно знижуючи рівень оксидативного ураження здорових тканин.

Таким чином, шкірна мелатонінергічна система розглядається як нова перспективна терапевтична мішень у дерматології з широким спектром потенційних застосувань – від антиоксидантної захисту та фотопротекції до регуляції пігментації та пригнічення опухолевого росту.

Синтез тиреоїдних гормонів у шкірі людини

На сьогодні встановлено, що шкіра бере активну участь у транспортуванні, активації та інактивації тиреоїдних гормонів, формуючи локальне гормональне середовище, яке є критично важливим для підтримання шкірного гомеостазу. Серед основних клітинних елементів, залучених до локального метаболізму тиреоїдних гормонів, провідну роль відіграють кератиноцити та дермальні фібробласти. Як підкреслюють *Slominski AT. та співавт.*, ці клітини експресують специфічні транспортні білки та рецептори до тиреоїдних гормонів, а також ферменти із родини дейодиназ – типів 1 (DIO1), 2 (DIO2) і 3 (DIO3), які відповідають за регулювання біодоступності активної форми гормонів на місцевому рівні [53]. Зокрема, DIO2 виконує функцію активуючої дейодинази, перетворюючи пролікарську форму тироксину (T4) на біологічно активний трийодтиронін (T3). Як вказують *Antonini D.*

та співавт., саме активність DIO2 у шкірі є центральною для підтримання локального рівня T3 в умовах зниження системного гормонального фону, наприклад, при гіпотиреозі [4].

Це положення було розширено у роботі *Nappi A. та співавт.*, які показали, що експресія DIO2 у кератиноцитах регулюється транскрипційним фактором NANOG, що надає можливість клітинам шкіри автономно активувати тиреоїдні гормони. Автори підкреслюють важливість цієї локальної активації для функціонування пухлинних клітин епідермісу [62].

Виявлення рецепторів до тиреоїдних гормонів у шкірних клітинах є свідченням їхньої здатності відповідати на гормональні сигнали, що підкреслює ендокринну функціональність шкіри. *van Beek N. та співавт.* експериментально довели, що T3 стимулює проліферацію кератиноцитів, подовжує фазу анагену волосся, а також посилює пігментацію [65].

Дермальні фібробласти реагують на дію трийодтироніну (T3) активацією синтезу колагену та процесами ремоделювання позаклітинного матриксу. Як показали *Safer JD. і співавт.*, тиреоїдні гормони також індукують експресію генів кератинів, що є критично важливими для регенерації епідермісу після ушкодження [50]. Нарушення балансу тиреоїдних гормонів, як у випадках гіпотиреозу, так і гіпертиреозу, супроводжуються низкою дерматологічних симптомів. За даними *Cohen B. та співавт.*, це може проявлятися сухістю шкіри, гіперкератозом, зниженням потовиділення, алопецією або навпаки – посиленням ростом волосся, порушенням пігментації [10].

У багатьох випадках ці симптоми можуть бути зумовлені не лише системною дисфункцією щитоподібної залози, а й порушенням локальної активації тиреоїдних гормонів у шкірі. Це відкриває нові перспективи для розробки дерматологічних терапевтичних підходів, спрямованих на модуляцію локального тиреоїдного метаболізму – зокрема шляхом стимуляції активності DIO2 або рецепторів до тиреоїдних гормонів.

Відтак підтримання локального тиреоїдного гомеостазу в шкірі розглядається як перспективна терапевтична мішень для профілактики та лікування низки дерматологічних захворювань, включно з хронічними дерматозами, порушеннями пігментації та дефектами загоєння ран.

Наявні клінічні спостереження свідчать, що навіть за нормального системного рівня тиреоїдних гормонів, дефіцит їхньої локальної активації в шкірі може бути патогенетичним чинником, що потребує таргетованого терапевтичного втручання.

Висновки

Порушення регуляторних механізмів локальної гормональної системи шкіри тісно пов'язане з патогенезом хронічних запальних дерматозів і підвищеним ризиком неопластичної трансформації. У цьому контексті нормалізація гормонального мікросередовища шкіри вимагає поглибленого вивчення молекулярних механізмів дії шкірних гормонів і нейропептидів. Це створює концептуальне підґрунтя для розробки інноваційних терапевтичних підходів, спрямованих на корекцію виявлених порушень при дерматологічних захворюваннях як запального, так і неопластичного генезу.

Список літератури

1. Acne and stress: impact of catecholamines on *Cutibacterium acnes*. / V Borrel et al. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2019. Vol. 6. Article 155.
2. Adrenocorticotropin hormone stimulates interleukin-18 expression in human HaCaT keratinocytes. / HJ Park et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007. Vol. 127 № 5. P. 1210–1216.
3. Antioxidant actions of melatonin: a systematic review of animal studies / KKAAC Monteiro et al. *Antioxidants*. 2024. Vol. 13 № 4. Article ID: 439.
4. Antonini D, Sibilio A, Dentice M, Missero C. An intimate relationship between thyroid hormone and skin: regulation of gene expression. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2013. Vol. 4. Article ID: 104.
5. β -Adrenergic receptor antagonists accelerate skin wound healing: evidence for a catecholamine synthesis network in the epidermis. / CE Pullar et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2006. Vol. 281 № 30. P. 21225–21235.
6. β -Endorphin as a regulator of human hair follicle melanocyte biology / S Kausar et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004. Vol. 123 № 1. P. 184–195.
7. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & Biology*. 2014. Vol. 21. № 3. P. 319–329.
8. Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis / I Suzuki et al. *Endocrinology*. 1996. Vol. 137 № 5. P. 1627–1633.
9. Busuttil V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *International Journal of Cosmetic Science*. 2018. Vol. 40 № 4. – P. 328–347.
10. Cohen B, Cadesky A, Jaggi S. Dermatologic manifestations of thyroid disease: a literature review. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. Article ID1167890.
11. Commensal *Cutibacterium acnes* induce epidermal lipid synthesis important for skin barrier function / S Almoughrabie et al. *Science Advances*. 2023. Vol. 9 № 33. Article eadg6262.
12. Corticotropin-Releasing Factor and the Urocortins Induce the Expression of TLR4 in Macrophages via Activation of the Transcription Factors PU.1 and AP-1. / C Tsatsanis et al. *The Journal of Immunology*. 2006. Vol. 176 № 3. P. 1869–1877.
13. Cutaneous expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), urocortin, and CRH receptors / AT Slominski et al. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2001. Vol. 15 № 10. P. 1678–1693.
14. Datta D, Madke B, Das A. Skin as an endocrine organ: A narrative review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2022. Vol. 88 № 5. P. 590–597.
15. Effects of UVB-induced oxidative stress on protein expression and specific protein oxidation in normal human epidermal keratinocytes: a proteomic approach / M Perluigi et al. *Proteome Science*. 2010. Vol. 8. Article ID: 13.
16. Expression and regulation of parathyroid hormone-related peptide in normal and malignant melanocytes / K El Abdaimi et al. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. 2000. Vol. 279 № 4. P. C1230–1238.
17. Fisher GW., Travers JB., Rohan CA. Rosacea pathogenesis and therapeutics: current treatments and a look at future targets. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2023. Vol. 10. Article ID129722.
18. Fogh K, Kragballe K. Eicosanoids in inflammatory skin diseases. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2000. Vol. 63 № 1–2. P. 43–54.
19. Holick M.F. Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. – 1160 p.
20. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and aging: controversies and new insights / A Bartke et al. *Biogerontology*. 2003. Vol. 4 № 1. P. 1–8.
21. Insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) and IGF-binding protein-3 production by fibroblasts of patients with Turner's syndrome in culture / A Barreca et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997. Vol. 82 № 4. P. 1041–1046.
22. Kamata M, Tada Y. Crosstalk: keratinocytes and immune cells in psoriasis. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. Article e1286344.
23. Ketoconazole inhibits the in vitro and in vivo metabolism of all-trans-retinoic acid / JP Van Wauwe et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1988. Vol. 245 № 2. P. 718–722.
24. Key role of CRF in the skin stress response system. / AT Slominski et al. *Endocrine Reviews*. 2013. Vol. 34 № 6. P. 827–884.
25. Langan EA. Prolactin: a mammalian stress hormone and its role in cutaneous pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25 № 13. P. 7100.
26. Lee AY., Noh M. The regulation of epidermal melanogenesis via cAMP and/or PKC signaling pathways: insights for the development of hypopigmenting agents. *Archives of Pharmacological Research*. 2013. Vol. 36 № 7. P. 792–801.
27. Lewis DA., Travers JB., Somani AK., Spandau DF. The IGF-1/IGF-1R signaling axis in the skin: a new role for the dermis in aging-associated skin cancer. *Oncogene*. 2010. Vol. 29 № 10. P. 1475–1485.
28. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair / TW Fischer et al. *Experimental Dermatology*. 2008. Vol. 17 № 9. P. 713–730.
29. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions / A Slominski et al. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 19 № 1. P. 17–24.
30. Metabolism of melatonin in the skin: Why is it important? / AT Slominski et al. *Experimental Dermatology*. 2017. Vol. 26 № 7. P. 563–568.
31. Napoli JL. Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012. Vol. 1821 № 1. P. 152–167.
32. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage / PC Arck, A Slominski et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006. Vol. 126 № 8. P. 1697–1704.
33. New aspects on the melanocortins and their receptors / JE Wikberg et al. *Pharmacological Research*. 2000. Vol. 42 № 5. P. 393–420.
34. Oral liarazole in the treatment of patients with moderate/severe lamellar ichthyosis: results of a randomized, double-blind, multinational, placebo-controlled phase II/III trial / A Vahlquist et al. *British Journal of Dermatology*. 2014. Vol. 170 № 1. P. 173–181.
35. Overexpression of mIGF-1 in keratinocytes improves wound healing and accelerates hair follicle formation and cycling in mice / E Semenova et al. *American Journal of Pathology*. 2008. Vol. 173 № 5. P. 1295–1310.
36. Oxytocin inhibits the activity of acid-sensing ion channels through the vasopressin, V1A receptor in primary sensory neurons / F Qiu et al. *British Journal of Pharmacology*. 2014. Vol. 171 № 12. P. 3065–3076.
37. Oxytocin is expressed in epidermal keratinocytes and released upon stimulation with adenosine 5'-[γ -thio]triphosphate in vitro / S Denda et al. *Experimental Dermatology*. 2012. Vol. 21 № 7. P. 535–537.
38. Oxytocin modulates proliferation and stress responses of human skin cells: implications for atopic dermatitis / V Deing et al. *Experimental Dermatology*. 2013. Vol. 22 № 6. P. 399–405.
39. Oxytocin produces thermal analgesia via vasopressin-1a receptor by modulating TRPV1 and potassium conductance in the dorsal root ganglion neurons / RT Han et al. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2018. Vol. 22 № 2. P. 173–182.
40. Parathyroid hormone-related peptide modulates signal pathways in skin and hair follicle cells / M Thomson et al. *Experimental Dermatology*. 2003. Vol. 12 № 4. P. 389–395.
41. Patel K, Peebles RS Jr. Prostacyclin regulation of allergic inflammation. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10 № 11. Article № 2862.
42. Piotrowska A, Wierzbicka J, Zmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochimica Polonica*. 2016. Vol. 63 № 1. P. 17–29.
43. Prolactin: an emerging force along the cutaneous-endocrine axis / EA Langan et al. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010. Vol. 21 № 9. P. 569–577.
44. PTH/PTHrP and vitamin D control antimicrobial peptide expression and susceptibility to bacterial skin infection / B Muehleisen, et al. *Science Translational Medicine*. 2012. Vol. 4 № 135. P. 135–166.
45. Rassouli O, Liapakis G, Venihaki M. Role of Central and Peripheral CRH in Skin. *Current Molecular Pharmacology*. 2018. Vol. 11 № 1. P. 72–80.
46. Regulation of human epidermal melanocyte biology by beta-endorphin / S Kausar et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003. Vol. 120. P. 1073–1080.
47. Retinoic Acid and Its Derivatives in Skin. / Ł Szymański. et al. *Cells*. 2020. Vol. 9 № 12. Article 2660.
48. Rudman SM., Philpott MP., Thomas GA., Kealey T. The role of IGF-I in human skin and its appendages: morphogen as well as mitogen? *Journal of Investigative Dermatology*. 1997. Vol. 109 № 6. P. 770–777.

References

1. Borrel V, Portillo MP, Zouboulis CC, et al. Acne and Stress: Impact of Catecholamines on *Cutibacterium acnes*. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:155.
2. Park HJ, Kim HJ, Lee JY, et al. Adrenocorticotropin hormone stimulates interleukin-18 expression in human HaCaT keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):1210–1216.
3. Monteiro KKAAC, Shiroma ME, Damous LL, et al. Antioxidant Actions of Melatonin: A Systematic Review of Animal Studies. *Antioxidants*. 2024;13(4):439.
4. Antonini D, Sibilio A, Dentice M, Missero C. An Intimate Relationship between Thyroid Hormone and Skin: Regulation of Gene Expression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;22:4:104.
5. Pullar CE, Rizzo A, Isseroff RR. β -Adrenergic receptor antagonists accelerate skin wound healing: evidence for a catecholamine synthesis network in the epidermis. *J Biol Chem*. 2006;281(30):21225–21235.
6. Kausar S, Thody AJ, Schallreuter KU, et al. β -Endorphin as a regulator of human hair follicle melanocyte biology. *J Invest Dermatol*. 2004;123(1):184–195.
7. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329.
8. Suzuki I, Cone RD, Im S, et al. Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis. *Endocrinology*. 1996;137(5):1627–1633.
9. Busuttil V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int J Cosmet Sci*. 2018;40(4):328–47.
10. Cohen B, Cadesky A, Jaggi S. Dermatologic manifestations of thyroid disease: a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1167890.
11. Almoughrabie S, Cau L, Cavagnero K, et al. Commensal *Cutibacterium acnes* induce epidermal lipid synthesis important for skin barrier function. *Sci Adv*. 2023;9(33): eadg6262.
12. Tsatsanis C, Androulidaki A, Alissafi T, et al. Corticotropin-Releasing Factor and the Urocortins Induce the Expression of TLR4 in Macrophages via Activation of the Transcription Factors PU.1 and AP-1. *J Immunol*. 2006;176(3):1869–1877.
13. Slominski A, Wortsman J, Pisarchik A, et al. Cutaneous expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), urocortin, and CRH receptors. *FASEB J*. 2001;15(10):1678–1693.
14. Datta D, Madke B, Das A. Skin as an endocrine organ: a narrative review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(5):590–597.
15. Perluigi M, Di Domenico F, Blarzino C, et al. Effects of UVB-induced oxidative stress on protein expression and specific protein oxidation in normal human epidermal keratinocytes: a proteomic approach. *Proteome Sci*. 2010;8:13.
16. El Abdaimi K, Papavasiliou V, Goltzman D, Kremer R. Expression and regulation of parathyroid hormone-related peptide in normal and malignant melanocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;279(4): C1230–1238.
17. Fisher GW, Travers JB, Rohan CA. Rosacea pathogenesis and therapeutics: current treatments and a look at future targets. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10: e129722.
18. Fogh K, Kragballe K. Eicosanoids in inflammatory skin diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2000;63(1–2):43–54.
19. Holick MF. Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2010.
20. Bartke A, Chandrashekar V, Dominici F, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and aging: controversies and new insights. *Biogerontology*. 2003;4(1):1–8.
21. Barreca A, Larizza D, Damonte G, et al. Insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) and IGF-binding protein-3 production by fibroblasts of patients with Turner's syndrome in culture. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(4):1041–1046.
22. Kamata M, Tada Y. Crosstalk: keratinocytes and immune cells in psoriasis. *Front Immunol*. 2023;14: e1286344.
23. Van Wauwe JP, Coene MC, Goossens J, et al. Ketoconazole inhibits the in vitro and in vivo metabolism of all-trans-retinoic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;245(2):718–722.
24. Slominski AT, Zmijewski MA, Zbytek B, et al. Key role of CRF in the skin stress response system. *Endocr Rev*. 2013;34(6):827–884.
25. Langan EA. Prolactin: A Mammalian Stress Hormone and Its Role in Cutaneous Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7100.
26. Lee AY, Noh M. The regulation of epidermal melanogenesis via cAMP and/or PKC signaling pathways: insights for the development of hypopigmenting agents. *Arch Pharm Res*. 2013;36(7):792–801.
27. Lewis DA, Travers JB, Somani AK, Spandau DF. The IGF-1/IGF-1R signaling axis in the skin: a new role for the dermis in aging-associated skin cancer. *Oncogene*. 2010;29(10):1475–1485.
28. Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA, et al. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol*. 2008;17(9):713–730.
29. Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, et al. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(1):17–24.
30. Slominski AT, Semak I, Fischer TW, et al. Metabolism of melatonin in the skin: Why is it important? *Exp Dermatol*. 2017;26(7):563–568.
31. Napoli JL. Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(1):152–167.
32. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, et al. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1697–1704.
33. Wikberg JE, Muceniece R, Mandrika I, et al. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol Res*. 2000;42(5):393–420.
34. Vahlquist A, Blockhuys S, Steijlen P, et al. Oral liarazole in the treatment of patients with moderate/severe lamellar ichthyosis: results of a randomized, double-blind, multinational, placebo-controlled phase II/III trial. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):173–181.
35. Semenova E, Koegel H, Hasse S, et al. Overexpression of mIGF-1 in keratinocytes improves wound healing and accelerates hair follicle formation and cycling in mice. *Am J Pathol*. 2008;173(5):1295–1310.
36. Qiu F, Qiu CY, Cai H, et al. Oxytocin inhibits the activity of acid-sensing ion channels through the vasopressin, V1A receptor in primary sensory neurons. *Br J Pharmacol*. 2014;171(12):3065–3076.
37. Denda S, Takei K, Kumamoto J, et al. Oxytocin is expressed in epidermal keratinocytes and released upon stimulation with adenosine 5'-[γ -thio]triphosphate in vitro. *Exp Dermatol*. 2012;21(7):535–537.
38. Deing V, Roggenkamp D, Kühn J, et al. Oxytocin modulates proliferation and stress responses of human skin cells: implications for atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2013;22(6):399–405.
39. Han RT, Kim HB, Kim YB, et al. Oxytocin produces thermal analgesia via vasopressin-1a receptor by modulating TRPV1 and potassium conductance in the dorsal root ganglion neurons. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018;22(2):173–182.
40. Thomson M, McCarroll J, Bond J, et al. Parathyroid hormone-related peptide modulates signal pathways in skin and hair follicle cells. *Exp Dermatol*. 2003;12(4):389–395.
41. Patel K, Peebles RS Jr. Prostacyclin Regulation of Allergic Inflammation. *Biomedicines*. 2022;10(11):2862.
42. Piotrowska A, Wierzbicka J, Zmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(1):17–29.
43. Langan EA, Foitzik-Lau K, Goffin V, et al. Prolactin: an emerging force along the cutaneous-endocrine axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(9):569–577.
44. Muehleisen B, Bikle DD, Aguilera C, et al. PTH/PTHrP and vitamin D control antimicrobial peptide expression and susceptibility to bacterial skin infection. *Sci Transl Med*. 2012;4(135):135–166.
45. Rassouli O, Liapakis G, Venihaki M. Role of central and peripheral CRH in skin. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11(1):72–80.
46. Kausar S, Schallreuter KU, Thody AJ, et al. Regulation of human epidermal melanocyte biology by beta-endorphin. *J Invest Dermatol*. 2003;120(6):1073–1080.
47. Szymański Ł, Skopek R, Palusińska M, et al. Retinoic Acid and Its Derivatives in Skin. *Cells*. 2020;9(12):2660.
48. Rudman SM, Philpott MP, Thomas GA, Kealey T. The role of IGF-I in human skin and its appendages: morphogen as well as mitogen? *J Invest Dermatol*. 1997;109(6):770–777.

49. Sadik CD, Sezin T, Kim ND. Leukotrienes orchestrating allergic skin inflammation. *Experimental Dermatology*. 2013. Vol. 22 № 11. P. 705–709.
50. Safer JD, Crawford TM, Holick MF. A role for thyroid hormone in wound healing through keratin gene expression. *Endocrinology*. 2004. Vol. 145 № 5. P. 2357–2361.
51. Sanford JA, O'Neill AM, Zouboulis CC, Gallo RL. Short-Chain Fatty Acids from *Cutibacterium acnes* Activate Both a Canonical and Epigenetic Inflammatory Response in Human Sebocytes. *The Journal of Immunology*. 2019. Vol. 202 № 6. P. 1767–1776.
52. Seiffert K. Regulation of cutaneous immunity by catecholamines. In: Peters EMJ, Arck PC (eds.). *Neuroimmunology of the Skin*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. P. 119–134.
53. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system / AT Slominski et al. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. 2012. Vol. 212. P. 1–115.
54. Signaling pathways and targeted therapy for rosacea / F Yang et al. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. Article 1367994.
55. Simard M, Morin S, Ridha Z, Pouliot R. Current knowledge of the implication of lipid mediators in psoriasis. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. Article № 961107.
56. Skin as an endocrine organ: implications for its function / AT Slominski et al. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2008. Vol. 5 № 2. P. 137–144.
57. Skin steroidogenesis in health and disease. / G Nikolakis et al. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2016. Vol. 17 № 3. P. 247–258.
58. Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities. *Steroids*. 2015. Vol. 103. P. 72–88.
59. Spencer JD, Schallreuter KU. Regulation of pigmentation in human epidermal melanocytes by functional high-affinity beta-melanocyte-stimulating hormone/melanocortin-4 receptor signaling. *Endocrinology*. 2009. Vol. 150 № 3. P. 1250–1258.
60. Tanwar S, Thakur V, Bhatia A, Parsad D. Catecholamines' accumulation and their disturbed metabolism at perilesional site: a possible cause of vitiligo progression. *Archives of Dermatological Research*. 2023. Vol. 315 № 2. P. 173–180.
61. The effects of IGF1 on the melanogenesis in alpaca melanocytes in vitro / S Hu et al. *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*. 2016. Vol. 52 № 8. P. 806–811.
62. The NANOG transcription factor induces type 2 deiodinase expression and regulates the intracellular activation of thyroid hormone in keratinocyte carcinomas / A Nappi et al. *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12 № 3. Article ID: 715.
63. The retinoid X receptor has a critical role in synthetic retinoid-induced increase in cellular all-trans-retinoic acid / OV Belyaeva et al. *Public Library of Science One*. 2024. Vol. 19 № 4. Article e0301447.
64. The skin produces urocortin / A Slominski et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000. Vol. 85 № 2. P. 815–823.
65. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation / N van Beek et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 93 № 11. P. 4381–4388.
66. Tobin DJ. Biochemistry of human skin – our brain on the outside. *Chemical Society Reviews*. 2006. Vol. 35 № 1. P. 52–67.
67. Törnä H. Regulation of keratin expression by retinoids. *Dermatoendocrinology*. 2011. Vol. 3 № 3. P. 136–140.
68. Ultraviolet B radiation-stimulated urocortin 1 is involved in tyrosinase-related protein 1 production in human melanoma HMV-II cells / Y Watanuki et al. *Peptides*. 2014. Vol. 61. P. 93–97.
69. Unraveling the role of sex hormones on keratinocyte functions in human inflammatory skin diseases. / R Gratton et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. Article № 3132.
70. Verfaillie CJ, Borgers M, van Steensel MA. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs): a new paradigm in the treatment of hyperkeratotic disorders. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2008. Vol. 6 № 5. P. 355–364.
71. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects / S Christakos et al. *Physiological Reviews*. 2016. Vol. 96 № 1. P. 365–408.
72. Wang W, Guo DY, Lin YJ, Tao YX. Melanocortin Regulation of Inflammation. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. Article № 683.
73. Werner H, Laron Z. Insulin-like growth factors and aging: lessons from Laron syndrome. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. Article 1291812.
74. Wolf Horrell EM, Boulanger MC, D'Orazio JA. Melanocortin 1 Receptor: Structure, Function, and Regulation. *Frontiers in Genetics*. 2016. Vol. 7. Article № 95.
75. Xiang YK, Türk M, Chérrez-Ojeda I, Elieh-Ali-Komi D. Psychological stress and urticaria: pathophysiology and therapeutic updates. *Current Treatment Options in Allergy*. 2024. Vol. 11 № 4. P. 194–210.
76. Zapletal E, Kraus O, Čupić B, Gabrilovac J. Differential expression of proopiomelanocortin (POMC) transcriptional variants in human skin cells. *Neuropeptides*. 2013. Vol. 47 № 2. P. 99–107.
77. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)*. 2004. Vol. 3 № 1. P. 9–26.
49. Sadik CD, Sezin T, Kim ND. Leukotrienes orchestrating allergic skin inflammation. *Exp Dermatol*. 2013;22(11):705–709.
50. Safer JD, Crawford TM, Holick MF. A role for thyroid hormone in wound healing through keratin gene expression. *Endocrinology*. 2004;145(5):2357–2361.
51. Sanford JA, O'Neill AM, Zouboulis CC, Gallo RL. Short-Chain Fatty Acids from *Cutibacterium acnes* Activate Both a Canonical and Epigenetic Inflammatory Response in Human Sebocytes. *J Immunol*. 2019;202(6):1767–1776.
52. Seiffert K. Regulation of cutaneous immunity by catecholamines. In: Peters EMJ, Arck PC, editors. *Neuroimmunology of the Skin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009;119–134.
53. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C, et al. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2012;212: v–vii,1–115.
54. Yang F, Wang L, Song D, et al. Signaling pathways and targeted therapy for rosacea. *Front Immunol*. 2024;15:1367994.
55. Simard M, Morin S, Ridha Z, Pouliot R. Current knowledge of the implication of lipid mediators in psoriasis. *Front Immunol*. 2022;13:961107.
56. Slominski A, Wortsman J, Paus R, et al. Skin as an endocrine organ: implications for its function. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2008;5(2):137–144.
57. Nikolakis G, Stratakis CA, Kanaki T, et al. Skin steroidogenesis in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):247–258.
58. Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities. *Steroids*. 2015;103:72–88.
59. Spencer JD, Schallreuter KU. Regulation of pigmentation in human epidermal melanocytes by functional high-affinity beta-melanocyte-stimulating hormone/melanocortin-4 receptor signaling. *Endocrinology*. 2009;150(3):1250–1258.
60. Tanwar S, Thakur V, Bhatia A, Parsad D. Catecholamines' accumulation and their disturbed metabolism at perilesional site: a possible cause of vitiligo progression. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(2):173–180.
61. Hu S, Liu Y, Yang S, et al. The effects of IGF1 on the melanogenesis in alpaca melanocytes in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2016;52(8):806–811.
62. Nappi A, Di Cicco E, Miro C, et al. The NANOG Transcription Factor Induces Type 2 Deiodinase Expression and Regulates the Intracellular Activation of Thyroid Hormone in Keratinocyte Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):715.
63. Belyaeva OV, Klyuyeva AV, Vyas A, et al. The retinoid X receptor has a critical role in synthetic retinoid-induced increase in cellular all-trans-retinoic acid. *PLoS One*. 2024;19(4): e0301447.
64. Slominski A, Roloff B, Curry J, et al. The skin produces urocortin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):815–823.
65. van Beek N, Bodó E, Kromminga A, et al. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4381–4388.
66. Tobin DJ. Biochemistry of human skin – our brain on the outside. *Chem Soc Rev*. 2006;35(1):52–67.
67. Törnä H. Regulation of keratin expression by retinoids. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3):136–140.
68. Watanuki Y, Kageyama K, Takayasu S, et al. Ultraviolet B radiation-stimulated urocortin 1 is involved in tyrosinase-related protein 1 production in human melanoma HMV-II cells. *Peptides*. 2014;61:93–97.
69. Gratton R, Del Vecchio C, Zupin L, Crovella S. Unraveling the role of sex hormones on keratinocyte functions in human inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3132.
70. Verfaillie CJ, Borgers M, van Steensel MA. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs): a new paradigm in the treatment of hyperkeratotic disorders. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(5):355–364.
71. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365–408.
72. Wang W, Guo DY, Lin YJ, Tao YX. Melanocortin regulation of inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:683.
73. Werner H, Laron Z. Insulin-like growth factors and aging: lessons from Laron syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14: e1291812.
74. Wolf Horrell EM, Boulanger MC, D'Orazio JA. Melanocortin 1 Receptor: Structure, Function, and Regulation. *Front Genet*. 2016;7:95.
75. Xiang Y-K, Türk M, Chérrez-Ojeda I, Elieh-Ali-Komi D. Psychological stress and urticaria: pathophysiology and therapeutic updates. *Curr Treat Options Allergy*. 2024;11(4):194–210.
76. Zapletal E, Kraus O, Čupić B, Gabrilovac J. Differential expression of proopiomelanocortin (POMC) transcriptional variants in human skin cells. *Neuropeptides*. 2013;47(2):99–107.
77. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)*. 2004;3(1):9–26.

THE ROLE OF THE SKIN AS A HORMONALLY ACTIVE ORGAN IN THE MECHANISMS OF SKIN PATHOLOGY DEVELOPMENT: A LITERATURE REVIEW

Kovtun L. O.^{1, 2}

¹ Odesa National Medical University

² The Municipal Non-Profit Enterprise «Odesa Regional Clinical Oncological Center» of the Odesa Regional Council

Abstract

Objective. To analyze current concepts regarding the hormonal activity of the skin as an autonomous neuroendocrine system.

Materials and methods. This review is based on a systematic analysis of scientific publications selected through searches in electronic databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar.

Results and discussion. Recent studies indicate that the skin functions as a complex neuroendocrine-immune structure capable of autonomously synthesizing and metabolically regulating a wide range of biologically active compounds. These substances not only maintain local homeostasis but also play a key role in the pathogenesis of numerous dermatological conditions, including inflammatory, autoimmune, and neoplastic processes. Cells of the epidermis, dermis, and skin appendages are involved in the biosynthesis of peptide hormones, steroids, neuropeptides, biogenic amines, eicosanoids, and active metabolites of vitamins A and D. Local production of thyroid hormones – triiodothyronine and thyroxine – has also been observed, along with the expression of deiodinase enzymes that regulate their biological activity. Melatonin provides a significant protective effect against oxidative stress and ultraviolet damage. Additionally, the skin is a source of oxytocin and vasopressin – neuropeptides involved in the regulation of behavioral responses, stress reactions, and water homeostasis.

Conclusions. Recognition of the skin as an autonomous hormonally active organ opens new avenues for the development of pathogenetically grounded approaches to the treatment of chronic inflammatory dermatoses and the prevention of cutaneous neoplasms.

Keywords: skin, hormones, dermatoses, pigmentation, neoplasms.

Відомості про автора:

Ковтун Лариса Олександрівна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету, м. Одеса
<https://orcid.org/0000-0002-6596-9221>