

УДК 616.5  
ГРНТИ 76.29.57

## **КОЖА ПРИ СТРЕССОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**В.В. Жигулина**

Тверская государственная медицинская академия  
*Кафедра биохимии с курсом КЛД ФДПО*

Целью настоящего исследования явился анализ литературных данных, посвященный влиянию стресса на структурные изменения тканей, включая кожу, и развитие кожных заболеваний. В обзоре проанализированы данные, посвященные стрессорным белкам, представлены результаты изменений белковых, углеводных и липидных показателей кожи крыс при стрессе и в постстрессорный период. Впервые получены новые данные, свидетельствующие о том, что при стрессе в коже увеличивается количество общих липидов и общих фосфолипидов. Обнаружено и отмечено, что в ответ на водно-иммобилизационный стресс значительные изменения липидных компонентов в коже имеют «отсроченный» по времени характер, т.е. первые достоверные показатели этого параметра отмечаются только через 24–48 часов после стресса.

**Ключевые слова:** *стресс, стрессорные белки, кожные заболевания, окислительный стресс, иммобилизационный стресс.*

Проведенные исследования [1–3] свидетельствуют об участии кожи в реализации стрессовых реакций организма, о ее уязвимости при стрессе и, как следствие, значительном числе заболеваний, в развитии которых лежат стресс-опосредованные реакции кожи. Изменения в структурных составляющих кожи, очевидно, связаны с возрастающими процессами катаболизма белков, липидов, углеводов, а также процессами, направленными на приведение функциональных систем и структур кожи к исходному, дострессовому уровню. В этих процессах, вероятно, играют существенную роль вырабатываемые при стрессе белки, участвующие в процессах постстрессорной стабилизации структуры и функций кожного покрова.

В течение длительного времени было принято считать, что макромолекулы соединительной ткани, в том числе в составе кожи, представляют собой наиболее инертные и стабильные в биохимическом отношении структуры, которые существенно реагируют лишь на интенсивные и продолжительные внешние воздействия. Экспериментальные данные последних лет свидетельствуют, что различные компоненты соединительной ткани и при более слабых

воздействиях отвечают на внешние влияния [1;3]. Однако остаются малоизученными изменения биохимических характеристик кожи при воздействии стресса и в постстрессорный период.

Стрессовая реакция возникает в результате взаимодействия между организмом индивидуума и физическими или социальными влияниями внешней среды. У человека обнаруживаются специфические свойства стрессовой реакции вследствие способности к мышлению, воспоминаниям, фантазированию. При этом характер и интенсивность кожных реакций человека в ответ на стрессовое воздействие зависят от прошлого опыта, индивидуальной оценки стрессовой ситуации, а также способности кожи справиться с повреждающим фактором [4].

Нарушения белкового метаболизма являются одной из важных составляющих ответной реакции организма на стрессовые воздействия. При действии чрезвычайных факторов развивается комплекс биохимических изменений, проявляющийся, в частности, катаболизмом белков органов и тканей, что может являться адаптивной неспецифической реакцией, выработанной в процессе эволюции [5].

Организм животных и клетки практически всех тканей, включая эпидермис и дерму, отвечают на тепловой стресс увеличением выработки стрессорных белков (heat shock proteins, Hsp), необходимых для выживаемости клеток и тканей при действии враждебных условий окружающей среды. Другие физические, психические или химические стрессорные факторы, такие, как тяжелые металлы, оксиданты, алкоголь, денатурирующие воздействия оказывают сходный ответ [4;6;7]. Индукция Hsp вызывает временное увеличение сопротивляемости к продолжающемуся стрессу. Основная функция Hsp состоит в связывании белков для предотвращения их необратимой денатурации и агрегации, сохранения вторичной структуры под действием стресса, синтеза новых полипептидов [8–10].

В ответ на стрессовые воздействия наиболее выражена экспрессия Hsp 71 и Hsp 25 [11]. Установлено, что Hsp участвуют в предотвращении гибели клеток от ультрафиолетового облучения *in vitro* и *in vivo* [12]. Действие ультрафиолетового облучения само по себе индуцирует выработку Hsp. Цитоплазматические Hsp 70 и Hsp 60 участвуют в создании пространственной структуры синтезируемых белков, в их транспорте между внутриклеточными органеллами; Hsp 70 также влияет на регуляцию продукции медиаторов клеточного ответа на стресс (цитокинов); Hsp 90 обладает способностью связывать глюкокортикоидные рецепторы [7;13–15]. При различных кожных заболеваниях количество Hsp может меняться, повышаясь либо снижаясь. Так, при действии на кожу экстремальных факторов, возрастает количество стрессорного белка Hsp 53 [16].

Хронический нейрогенный стресс вызывает структурно-метаболические повреждения костной и хрящевой тканей у крыс в виде увеличения студенистых ядер межпозвонковых дисков, количества сосудистых пучков, формирования очагов деструкции в суставных хрящах и костях, снижения содержания коллагена и изменения содержания углеводсодержащих компонентов матрикса. В частности, выявлен стабильный уровень хондроитинсульфатов, уменьшение уровня легко- и среднерастворимых фракций гликозаминогликанов (ГАГ). Причем общая метаболическая реакция отмечена в большей степени у молодых крыс [17].

Проведенные исследования [18] на бактериях разных видов показали, что в ответ на действие разнообразных чрезвычайных раздражителей (осмотический шок, голодание по углероду, азоту, сульфату, фосфору, токсические агенты) у бактерий развивается состояние стресса. Оно характеризуется экспрессией генов, кодирующих синтез белков, не синтезирующихся в оптимальных условиях. Среди этих так называемых стрессорных белков есть немало общих не только для разных стрессоров, но и гомологичных у бактерий различных видов и родов. Они играют роль в защите бактериальных клеток от вредных воздействий. В то же время некоторые из этих белков могут быть использованы для получения вакцин нового поколения.

Длительный стресс (охлаждение и иммобилизация в течение двух суток), а также введение высоких фармакологических концентраций кортизола значительно замедляют обмен ГАГ в коже крыс за счет гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, что коррелирует со снижением степени пролиферации и числа жизнеспособных кератиноцитов. При более длительном стрессе (12 дней) данные показатели, наоборот, возрастают, что может быть связано с уменьшением концентрации глюкокортикоидов в организме [19].

Экспозиция ГАГ в системе, генерирующей свободные радикалы кислорода в течение одного часа, вызывает значительные изменения в их структуре. Несульфатированные ГАГ (гиалуроновая кислота, хондроитин) более чувствительны к деполимеризации и модификации остатков уроновых кислот и гексозаминов, чем сульфатированные ГАГ (хондроитин-4-сульфат, дерматансульфат, гепарансульфат). Сульфатированный ГАГ гепарин показывает минимальную деполимеризацию, однако остатки уроновых кислот модифицируются. Показано [20], что уроновые кислоты деградируют в малоновый диальдегид, у хондроитинсульфата происходит предельное десульфатирование. Химическая модификация ГАГ свободными радикалами кислорода приводит к деструкции соединительной ткани

при различных патологических ситуациях, включая стрессовое воздействие.

Проведенные нами [21] исследования выявили возрастание на 70–90% содержания общих липидов и фосфолипидов в коже крыс в условиях длительного (6-дневного) водно-иммобилизационного стресса. Изменения вышеуказанных липидных показателей имеют «отсроченный» характер, т.е. первые достоверные их изменения наблюдаются только через 24–48 часов после стресса. В постстрессорном периоде были выявлены изменения содержания основных биополимеров кожи: количество ГАГ и, в меньшей степени, коллагена уменьшилось, а количество общих липидов и фосфолипидов увеличилось.

Кожа является типичным органом-мишенью для возбуждения ЦНС. В настоящее время, особенно в клинической практике, складывается мнение, что состояние кожных структур напрямую зависит от эмоциональных стимулов, которые могут иметь основное значение при психодерматологических нарушениях. Поэтому ведущее направление лечения многих кожных заболеваний лежит в применении средств, действующих на ЦНС – фармакологических (бензодиазепины, антидепрессанты, антипсихотики) и нефармакологических (психотерапия). Имеются клинические, фармакологические и экспериментальные данные о действии эмоционального стресса (как одного из основных факторов) в обострении псориаза, угревой болезни, крапивницы [22; 23].

Опиоидные пептиды,  $\beta$ -эндорфин, мет-энкефалин, меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) действуют как иммуномодуляторы, их секреция увеличивается в период действия стресса. При исследовании вазоактивного интестинального пептида и субстанции P в пораженных псориазом участках кожи обнаружено, что данные нейропептиды осуществляют различное и специфическое действие на человеческие кератиноциты. Однако отмечено, что обострения псориаза не могут быть объяснены только лишь циркулирующими в плазме крови нейропептидами [7; 24].

Эмоциональный стресс ускоряет развитие витилиго у некоторых пациентов, вызывая повышение в плазме крови  $\beta$ -эндорфина, мет-энкефалина, рост активности клеток-киллеров [12; 25–27]. При психоэмоциональном стрессе наблюдается увеличение продукции тироксина и пролактина, снижение уровня тестостерона в плазме крови и слезной жидкости, в основном у людей, предрасположенных к кожным заболеваниям [3; 28; 29]. Однако воздействие некоторых химических факторов на кожу (формалин, эфир) снижает содержание пролактина в плазме крови, но концентрация кортикостерона при этом повышается [30; 31–33].

Имобилизационный стресс у сирийских хомячков способствует понижению количества тестостерона в крови, уровня липогенеза сальных желез кожи. Это показывает, что данная модель экспериментального стресса вызывает изменения функций кожи путем изменений в нейроэндокринной системе. Уровень тестостерона у крыс снижается и после воздействия кратковременного водного стресса при 15°C [29; 34; 35].

Стресс, вызванный кратковременной электрической стимуляцией эпидермальных клеток крыс и хомячков, увеличивает концентрацию катехоламинов в коже в ранний период, индуцирует снижение митоза в кератиноцитах и меланоцитах, повышает уровень продукции секрета сальных желез и предрасполагает к развитию опухолей [36].

При стрессовых воздействиях МСГ является медиатором воспалительных и иммунных реакций [24]. МСГ экспрессирует Hsp 70 в человеческих кератиноцитах, увеличивает содержание матричной металлопротеиназы-1 до 9 раз. Уровень коллагенолитической активности супернатанта из обработанных МСГ фибробластов возрастает на 35%, способствуя деградации коллагена в межклеточном веществе [7; 36].

Проведенный нами анализ современной литературы, посвященной, проблеме влияния стресса на кожу и развитие кожных заболеваний, позволяет систематизировать современные биохимические представления об особенностях состояния белкового, углеводного и липидного комплексов в коже человека и экспериментальных животных, раскрыть особенности этих реакций на действие стресса и в постстрессорный период. В частности, обнаруженное «отсроченное» во времени изменение липидных показателей кожи при стрессе имеет прямое патогенетическое значение в понимании молекулярных механизмов проявления и развития стрессорных реакций.

#### Список литературы

1. Holmes C.J., Plichta J.K., Gamelli R.L., Radek K.A. // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2015. V. 4, Iss. 1. P. 24–37.
2. Nanda S.S., An S.S., Yi D.K. // *Int. J. Nanomedicine*. 2015. V. 10. P. 549–556.
3. Romero-Martínez A., Lila M., Williams R.K. // *Int. J. Psychophysiol*. 2013. V. 90, Iss. 3. P. 329–333.
4. Fan X., Li D., Lichti C.F. // *PLoS One*. 2013. V. 8, Iss. 9. P. 736–740.
5. Ngo J.K., Pomatto L.C., Davies K.J. // *Redox Biol*. 2013. V. 1, Iss. 1. P. 258–264.
6. Bakthisaran R., Tangirala R., Rao C.M. // *Biochim Biophys Acta*. 2014. V. 1854, Iss. 4. P. 291–319.
7. Mosenson J.A., Flood K., Klarquist J. // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013. V. 20. P. 122–128.

8. Mehla K., Magotra A., Choudhary J. // *Gene*. 2014. V. 533. Iss. 2. P. 500–507.
9. Purandhar K., Jena P.K., Prajapati B., Rajput P., Seshadri S. // *World J. Mens Health*. 2014. V. 32, Iss. 3. P. 123–132.
10. Zeng L., Tan J., Lu T., Lei Q., Chen C., Hu Z. // *Curr. Mol. Med.* 2015. V. 15, Iss. 1. P. 38–46.
11. Nussbaum E.L., Locke M. // *Arch. Phys Med Rehabil*. 2007. V. 88, Iss. 6. P. 785–790.
12. Skobowiat C., Nejati R., Lu L. // *Gene*. 2013. V. 530, Iss. 1. P. 1–7.
13. Matić G., Milutinović D.V., Nestorov J. // *Psychiatry Res*. 2013. V. 4. P. 754–759.
14. Moses M.A., Henry E.C., Ricke W.A., Gasiewicz T.A. // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2015. V. 20. P. 243–256.
15. Sadowska-Krepa E., Klapcinska B., Jagsz S. // *J Physiol Pharmacol*. 2013. V. 64, Iss. 5. P. 639–647.
16. Kedzia W., Spaczyński M. // *Ginekol Pol*. 2002. V. 73, Iss. 8. P. 685–690.
17. Hyeon S., Lee H., Yang Y. // *Free Radic Biol. Med*. 2013. V. 65. P. 789–99.
18. Баснакьян И.А. // *Журнал микробиол.* 2002. № 5. С. 92–97.
19. Deshpande M., Papp S., Schaffer L. // *J Tissue Eng Regen Med*. 2013. V. 16. P. 1809–1814.
20. Eckert C.E., Fan R., Mikulis B. // *Acta Biomater*. 2013. V. 9, Iss. 1. P. 4653–4660.
21. Грибанов Г.А., Костюк Н.В., Абрамов Ю.В. и др. // *Вопр. мед. химии*. 1999. Т. 45, № 2. С. 131–135.
22. Evers A.W., Verhoeven E.W., Kraaimaat F.W. // *Br. J. Dermatol*. 2010. V. 163, Iss. 5. P. 986–991.
23. Gupta M.A., Gupta A.K. // *Clin Dermatol*. 2012. V. 30, Iss. 3. P. 351–354.
24. Varga B., Gesztelyi R., Bombicz M. // *J. Mol. Neurosci*. 2013. V. 50, Iss. 3. P. 558–570.
25. Cervelli M., Bellavia G., D'Amelio M. et al. // *PLoS One*. 2013. V. 8, Iss. 6. P. 648–655.
26. Krüger A., Vowinckel J., Müllleder M. // *EMBO Rep*. 2013. V. 14, Iss. 12. P. 1113–1119.
27. Laddha N.C., Dwivedi M., Gani A.R. // *Free Radic Biol. Med*. 2013. V. 65. P. 189–196.
28. Pompili M., Serafini G., Palermo M. // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013. V. 12, Iss. 7. P. 954–970.
29. Stojkov N.J., Janjic M.M., Baburski A.Z. // *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab*. 2013. V. 305, Iss. 2. P. 194–199.
30. de Rezende M.G., Garcia-Leal C., Graeff F.G. // *J. Psychopharmacol*. 2013. V. 27, Iss. 12. P. 1124–1133.
31. Heidemann S.M., Holubkov R., Meert K.L. // *Pediatr Crit Care Med*. 2013. V. 14, Iss. 4. P. 202–206.
32. Jain S.K., Zelena D. // *Endocr. Regul*. 2013. V. 47. Iss. 2. P. 65–74.
33. Lajud N., Gonzalez-Zapien R., Roque A. // *Horm Behav*. 2013. V. 64, Iss. 5. P. 781–789.

34. Kanazawa K., Yoshimura I., Shiokawa T. // J. Foot Ankle Surg. 2013. V. 52, Iss. 1. P. 99–102.
35. Romero-Martínez A., Lila M., Conchell R. // Biol. Psychol. 2013. V. 6. P. 66–71.
36. Seiffert K., Granstein R.D. // Ann NY Acad Sci. 2006. V. 1088. P. 195–206.

## EFFECTS OF STRESS ON THE SKIN (OVERVIEW)

**V.V. Zhigulina**

Tver State Medical Academy

Department of Biochemistry with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics

The article presents a survey of the literature relevant to the influence of stress on the structural changes in tissues, including the skin, and development of skin diseases. The present paper analyzes the data on stress proteins, provides the results of the changes in protein, carbohydrate and lipid indices of the skin under stress and during the post-stress period. New evidence has been received that under stressful conditions the number of common lipids and common phospholipids in the skin increases. Special attention is paid to the «delay» of the changes in the skin lipid components under water and immobilization stress, i.e. the first significant parameter changes occur approximately 24–48 h after stress.

**Key words:** *stress, stress proteins, skin disorders, oxidative stress, immobilization stress*

*Об авторах:*

ЖИГУЛИНА Вероника Валентиновна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии с курсом КЛД ФДПО Тверской государственной медицинской академии, e-mail: [jerlan-1991-2006@list.ru](mailto:jerlan-1991-2006@list.ru)