dokladov XII Vseross. konf. «Matematicheskie metody raspoznavanija obrazov». – M.: Izd-vo OOO «Maks Press», 2005. – S. 499.

17. *Кендэлл М.* Ранговые корреляции. – М.: Статистика, 1975. – 216 с.

Kendjell M. Rangovye korreljacii. – M.: Statistika, 1975. – 216 s.

18. *Большаков А.А., Каримов Р.Н.* Методы обработки многомерных данных и временных рядов. – М.: Горячая линия–Телеком, 2007. – 522 с.

Bol'shakov A.A., Karimov R.N. Metody obrabotki mnogomernyh dannyh i vremennyh rjadov. – M.: Gorjachaja linija–Telekom, 2007. – 522 s.

Портенко Геннадий Михайлович (контактное лицо) – заведующий кафедрой оториноларингологии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России. 170642, г. Тверь, ул. Советская, 4. Тел. 8 (4822) 77-54-40; e-mail: gennadijj-portenko@yandex.ru;

Шматов Геннадий Павлович (контактное лицо) – доцент кафедры информатики и прикладной математики ГБОУ ВПО Тверской ГТУ, к.т.н., 170026, г. Тверь, набережная А. Никитина, 22. Тел. 8 (4822) 55-64-37; e-mail: gshmatov@yandex.ru.

УДК 612.821+616-008.61:615.5

В.В. Жигулина

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА КОЖУ И РАЗВИТИЕ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФПДО ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России

В обзоре проанализированы данные, посвященные стрессорным белкам, представлены результаты изменений белковых, углеводных и липидных показателей кожи крыс при стрессе и в постстрессорный период.

***Ключевые слова**: стресс, стрессорные белки, кожа, кожные заболевания.*

INFLUENCE OF STRESS ON THE SKIN CONDITION AND DEVELOPMENT OF SKIN DISORDERS (LITERATURE REVIEW)

V.V. Zhigulina

Department of Biochemistry with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Studies, Tver State Medical Academy

The article analyzes 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.

***Key words**: stress, stress proteins, skin, skin disorders.*

Проведенные исследования [1] 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]. 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 зависит от прошлого опыта, индивидуальной оценки стрессовой ситуации, а также способности кожи справляться с повреждающим фактором [2].

Нарушения белкового метаболизма являются одним 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 [3].

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 [2, 4]. 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 [5].

В ответ на стрессовые воздействия наиболее выражена экспрессия Hsp 71 и Hsp 25 [6]. Установлено, что Hsp участвуют в предотвращении гибели клеток от ультрафиолетового облучения *in vitro* и *in vivo* [7]. 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 [4, 8, 9]. При различных кожных заболеваниях количество Hsp может меняться, повышаясь либо снижаясь. Так, при действии на кожу экстремальных факторов возрастает количество стрессорного белка Hsp 53 [10].

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 [11].

Проведенные исследования [12] 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 2 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 [13].

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 [14], 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.

Есть данные [15] о возрастании 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 [16, 17].

Опиоидные пептиды, β-эндорфин, мет-энкефалин, меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) действуют как иммуномодуляторы, их секреция увеличивается в период действия стресса. При исследовании вазоактивного интестинального пептида и субстанции Р 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 [4, 18].

Эмоциональный стресс ускоряет развитие витилиго у некоторых пациентов, вызывая повышение в плазме крови β-эндорфина, мет-энкефалина, рост активности клеток-киллеров [7, 19].

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 [1, 22, 23]. Однако воздействие некоторых химических факторов на кожу (формалин, эфир) снижает содержание пролактина в плазме крови, но концентрация кортикостерона при этом повышается [24–27].

Иммобилизационный 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 °С [23, 28, 29].

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 [30].

При стрессовых воздействиях МСГ является медиатором воспалительных и иммунных реакций [18]. 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 [4, 30].

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.

Литература / References

1. *Romero-Martínez A., Lila M., Williams R.K. et al.* Skin conductance rises in preparation and recovery to psychosocial stress and its relationship with impulsivity and testosterone in intimate partner violence perpetrators // Int J Psychophysiol. – 2013. – Vol. 90. – Iss. 3. – P. 329–333.

2. *Fan X., Li D., Lichti C.F. et al.* Dynamic proteomics of nucleus accumbens in response to acute psychological stress in environmentally enriched and isolated rats // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – Iss. 9. – P. 736–740.

3. *Ngo J.K., Pomatto L.C., Davies K.J.* Upregulation of the mitochondrial Lon Protease allows adaptation to acute oxidative stress but dysregulation is associated with chronic stress, disease, and aging // Redox Biol. – 2013. – Vol. 1. – Iss. 1. – P. 258–264.

4. *Mosenson J.A., Flood K., Klarquist J. et al.* Preferential secretion of inducible hsp70 by vitiligo melanocytes under stress // Pigment Cell Melanoma Res. – 2013. – Vol. 20. – P. 122–128.

5. *Mehla K., Magotra A., Choudhary J. et al.* Genome-wide analysis of the heat stress response in Zebu (Sahiwal) cattle // Gene. – 2014. – Vol. 533. – Iss. 2. – P. 500–507.

6. *Nussbaum E.L., Locke M.* Heat shock protein expression in rat skeletal muscle after repeated applications of pulsed and continuous ultrasound // Arch Phys Med Rehabil. – 2007. – Vol. 88. – Iss. 6. – P. 785–790.

7. *Skobowiat C., Nejati R., Lu L. et al.* Genetic variation of the cutaneous HPA axis: an analysis of UVB-induced differential responses // Gene. – 2013. – Vol. 530. – Iss. 1. – P. 1–7.

8. *Sadowska-Krepa E., Klapcinska B., Jagsz S. et al.* Diverging oxidative damage and heat shock protein 72 responses to endurance training and chronic testosterone propionate treatment in three striated muscle types of adolescent male rats // J Physiol Pharmacol. – 2013. – Vol. 64. – Iss. 5. – P. 639–647.

9. *Matić G., Milutinović D.V., Nestorov J. et al.* Mineralocorticoid receptor and heat shock protein expression levels in peripheral lymphocytes from war trauma-exposed men with and without PTSD // Psychiatry Res. – 2013. – Vol. 4. – P. 754–759.

10. *Kedzia W., Spaczyński M.* Steroid hormonal receptors, heat shock protein and p53 of endometrioid and clear cell cancers in different localization // Ginekol Pol. – 2002. – Vol. 73. – Iss. 8. – P. 685–690.

11. *Hyeon S., Lee H., Yang Y. et al.* Nrf2 deficiency induces oxidative stress and promotes RANKL-induced osteoclast differentiation // Free Radic Biol Med. – 2013. – Vol. 65. – P. 789–799.

12. *Баснакьян И.А.* Общие стрессорные белки у бактерий // Журнал микробиол. – 2002. – № 5. – С. 92–97.

Basnak'jan I.A. Obshhie stressornye belki u bakterij // Zhurnal mikrobiol. – 2002. – № 5. – S. 92–97

13. *Deshpande M., Papp S., Schaffer L. et al.* Hydrocortisone effect on hyaluronate synthesis in a self-assembled human dermal equivalent // J. Tissue Eng. Regen. Med. – 2013. – Vol. 16. – P. 1809–1814.

14. *Eckert C.E., Fan R., Mikulis B. et al.* On the biomechanical role of glycosaminoglycans in the aortic heart valve leaflet // Acta Biomater. – 2013. – Vol. 9. – Iss. 1. – P. 4653–4660.

15. *Грибанов Г.А., Костюк Н.В., Абрамов Ю.В. и др.* Липидные показатели кожи, мозжечка и продолговатого мозга крыс при водно-иммерсионном стрессе у крыс // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т. 45, № 2. – С. 131–135.

Gribanov G.A., Kostjuk N.V., Abramov Ju.V. i dr. Lipidnye pokazateli kozhi, mozzhechka i prodolgovatogo mozga krys pri vodno-immersionnom stresse u krys // Vopr. med. himii. – 1999. – T. 45, № 2. – S. 131–135.

16. *Evers A.W., Verhoeven E.W., Kraaimaat F.W. et al.* How stress gets under the skin: cortisol and stress reactivity in psoriasis // Br J Dermatol. – 2010. – Vol. 163. – Iss. 5. – P. 986–991.

17. *Gupta M.A., Gupta A.K.* Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD): an under-recognized co-morbidity // Clin Dermatol. – 2012. – Vol. 30. – Iss. 3. – P. 351–354.

18. *Varga B., Gesztelyi R., Bombicz M. et al.* Protective effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) on the recovery of ischemia/reperfusion (I/R)-induced retinal damage in a rat model // J. Mol. Neurosci. – 2013. – Vol. 50. – Iss. 3. – P. 558–570.

19. *Laddha N.C., Dwivedi M., Gani A.R. et al.* Involvement of superoxide dismutase isoenzymes and their genetic variants in progression of and higher susceptibility to vitiligo // Free Radic Biol Med. – 2013. – Vol. 65. – P. 189–196.

20. *Krüger A., Vowinckel J., Mülleder M. et al.* Tpo1-mediated spermine and spermidine export controls cell cycle delay and times antioxidant protein expression during the oxidative stress response // EMBO Rep. – 2013. – Vol. 14. – Iss. 12. – P. 1113–1119.

21. *Cervelli M., Bellavia G., D'Amelio M. et al.* A New Transgenic Mouse Model for Studying the Neurotoxicity of Spermine Oxidase Dosage in the Response to Excitotoxic Injury // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – Iss. 6. – P. 648–655.

22. *Pompili M., Serafini G., Palermo M. et al.* Hypothalamic pituitary adrenal axis and prolactin abnormalities in suicidal behavior // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2013. – Vol. 12. – Iss. 7. – P. 954–970.

23. *Stojkov N.J., Janjic M.M., Baburski A.Z.* Sustained in vivo blockade of α_1-adrenergic receptors prevented some of stress-triggered effects on steroidogenic machinery in Leydig cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 305. – Iss. 2. – P. 194–199.

24. *Lajud N., Gonzalez-Zapien R., Roque A. et al.* Prolactin administration during early postnatal life decreases hippocampal and olfactory bulb neurogenesis and results in depressive-like behavior in adulthood // Horm Behav. – 2013. – Vol. 64. – Iss. 5. – P. 781–789.

25. *Jain S.K., Zelena D.* Role of ionotropic glutamate receptors in the control of prolactin secretion by other neurotransmitters and neuropeptides at the level of the pituitary // Endocr Regul. – 2013. – Vol. 47. – Iss. 2. – P. 65–74.

26. *Heidemann S.M., Holubkov R., Meert K.L. et al.* Baseline serum concentrations of zinc, selenium, and prolactin in critically ill children // Pediatr Crit Care Med. – 2013. – Vol. 14. – Iss. 4. – P. 202–206.

27. *de Rezende M.G., Garcia-Leal C., Graeff F.G. et al.* The 5-HT1D/1B receptor agonist sumatriptan enhances fear of simulated speaking and reduces plasma levels of prolactin // J. Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 27. – Iss. 12. – P. 1124–1133.

28. *Romero-Martínez A., Lila M., Conchell R. et al.* Immunoglobulin A response to acute stress in intimate partner violence perpetrators: The role of anger expression-out and testosterone // Biol. Psychol. – 2013. – Vol. 6. – P. 66–71.

29. *Kanazawa K., Yoshimura I., Shiokawa T. et al.* Surgical treatment of an osteochondral lesion associated with stress fracture of the tarsal navicular: a case report // J. Foot Ankle Surg. – 2013. – Vol. 52. – Iss. 1. – P. 99–102.

30. *Seiffert K., Granstein R.D.* Neuroendocrine regulation of skin dendritic cells // Ann N Y Acad Sci. – 2006. – Vol. 1088. – P. 195–206.

Жигулина Вероника Валентиновна (контактное лицо) – к. б. н., старший преподаватель кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФПДО ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России. Тел. 8-905-601-11-72; e-mail: jerlan-1991-2006@list.ru.

УДК 612.111.2/.3

Е.Н. Егорова[1], Р.А. Пустовалова[1, 2], М.А. Горшкова[1]

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ АВТОМАТИЧЕСКИМИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ АНАЛИЗАТОРАМИ

[1] Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФПДО ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России,
[2] Клинико-диагностическая лаборатория ГБУЗ ДКБ № 2 г. Твери

Представлена характеристика эритроцитарных индексов, определяемых автоматическими гематологическими анализаторами, с акцентом на возможности их применения для диагностики, динамического наблюдения и контроля эффективности лечения анемий. Изложены новые сведения о диагностическом и прогностическом значении эритроцитарного индекса RDW при заболеваниях, не связанных синдромом анемии, а также гипотеза о патофизиологическом механизме, обеспечивающем повышение данного индекса.

Ключевые слова: *эритроциты, эритроцитарные индексы, автоматические гематологические анализаторы.*

CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RED BLOOD CELL INDICES, DEFINED AUTOMATIC HEMATOLOGICAL ANALYZERS

E.N. Egorova[1], R.A. Pustovalova[1,2], M.A. Gorshkova[1]

[1] Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics of Postgraduate Education Faculty of Tver State Medical Academy,
[2] Laboratory Department of Tver Children Hospital № 2