

БИОХИМИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА СТРЕСС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России

В настоящем обзоре внимание сосредоточено на современных биохимических представлениях об особенностях состояния белкового, углеводного и липидного обменов в различных органах и тканях в период действия стресса и в постстрессорный период.

Ключевые слова: стресс, окислительный стресс, иммобилизационный стресс, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система, перекисное окисление липидов, антиоксиданты.

BIOCHEMICAL RESPONSE TO STRESS (OVERVIEW)

V.V. Zhigulina

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

The present article provides an overview of modern biochemical concepts of the protein, carbohydrate and lipid metabolism in different organs and tissues under stress and during the post-stress period.

Key words: stress, oxidative stress, immobilization stress, hypothalamo-pituitary-adrenocortical system, lipid peroxidation, antioxidants.

В последние годы значение проблемы эмоционального стресса возрастает в связи с тем, что жизнь людей в наши дни характеризуется ускоренным темпом, информационными перегрузками, острыми или длительными конфликтными ситуациями. Механизм действия и последствия острого эмоционального стресса относятся к области малоизученных разделов частной биохимии и практической медицины. В настоящее время практически отсутствуют сведения о реакциях различных органов и тканей (кожа, печень, головной мозг, тимус, надпочечники, селезенка) на стресс. Решение проблемы влияния острого стресса на организм может быть обеспечено фундаментальными биохимическими и физиологическими исследованиями тканевых и организменных реакций на стрессовый фактор, комплексной оценке его современными методами анализа, в том числе исследованием влияния стресса на белковые, углеводные, липидные показатели организма.

Концепция стресса, предложенная Г. Селье, получила широкое распространение, как в экспериментальных исследованиях, так и в клинической практике. «Стресс – состояние нарушенного гомеостаза, вызывающее физиологический и поведенческий адаптивный ответ». Согласно Г. Селье, под влиянием гормонов гипофиза и надпочечников, возникает неспецифический адаптационный синдром, характеризующийся гипертрофией

надпочечников, вилочковой и лимфатических желез, язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта. В последние годы представления о стрессе как разветвленной системной реакции организма подтверждены работами отечественных и зарубежных ученых с учетом того, что при стрессе нарушаются функции сердечно-сосудистой системы, кислородобеспечивающих, психических механизмов, изменяется иммунитет, уровень катехоламинов, гормонов щитовидной, половых и других желез внутренней секреции. Реализация стрессовых реакций организма происходит в первую очередь через систему гормональных сдвигов, направленность которых определяется скоростью действия и видом стрессорного воздействия (физический стресс, механический, острый, хронический посттравматический, психологический, иммобилизационный, водный стресс).

Стрессовая реакция осуществляется путем активации гипоталамо-симпато-адреномедулярной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем. При этом высвобождаются «гормоны стресса» – катехоламины, кортикостероиды, глюкагон, гормон роста, ренин, которые повышают активность кардиоваскулярной системы. В частности, гипоталамус секретирует кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), стимулирующий выработку гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ), в свою очередь, активирующего выработку надпочечниками кортизола. Кортизол, поступая в кровоток, через механизм отрицательной обратной связи тормозит секрецию КРГ в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе.

Физический стресс (механическое воздействие на кожу) приводит к увеличению концентрации кортизола в плазме крови. Однако психологический стресс (изоляция животных) в большей степени увеличивает количество кортизола, которое, однако, через 30 мин сравнивается со значениями после физического стресса, при этом масса надпочечников существенно не изменяется. По сведениям одних авторов, при хроническом посттравматическом стрессе уровень кортизола в биологических жидкостях снижается. В то же время, по другим сведениям, при развитии стрессовых реакций содержание кортизола уменьшается в слюне в утренние часы и повышается в вечернее время.

При воздействии механического стрессорного фактора содержание АКТГ и вазопрессина в плазме крови меняются в зависимости от возраста лабораторных животных: до семидневного возраста наблюдается их снижение в плазме крови, а в более позднем возрасте – повышение.

Острый стресс у людей сопровождается уменьшением интенсивности аэробного гликолиза, пентозофосфатного цикла, глюконеогенеза, активацией липолиза, нарушением этерифицирующей функции печени, преобладающими энергосубстратами выступают липиды. Дефицит глюкокортикоидных гормонов способствует язвообразованию в желудке,

тогда как заместительная терапия кортикостероном предотвращает этот процесс, что свидетельствуют о гастропротекторном эффекте глюкокортикоидных гормонов.

Эмоциональный стресс (прослушивание 30 мин музыки направления «техно») как и холодовой стресс (30 мин при 4°C) у людей приводит к возрастанию уровня β -эндорфина, АКТГ, глюкокортикоидов (кортизола), катехоламинов, гормона роста в плазме крови. Напротив, вне зависимости от пола, классическая музыка не сопровождается достоверными изменениями концентрации указанных гормонов.

Хронический эмоциональный стресс у крыс, стимулирующий гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вызывает увеличение уровня глюкозы, триглицеридов (ТГ), холестерина, β -липопротеинов, снижение активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы в плазме крови. Наряду с этим повышается секреция катехоламинов, в результате чего возрастает мобилизация жировой ткани с образованием свободных жирных кислот (СЖК), поступающих в кровь. В том случае, если потребность организма в утилизации СЖК отсутствует, они превращаются в ТГ и могут инкапсулироваться в кисты сальных желез. Метаболизм СЖК происходит в системе цитохрома P₄₅₀. Психоэмоциональный стресс у крыс (агрессивно-конфликтная ситуация) ведет к возрастанию в плазме крови количества внеклеточной ДНК с резким приростом ее концентрации на фоне церебральной ишемии головного мозга, а в коре головного мозга – к выраженному повышению содержания биогенных аминов – дофамина и серотонина.

Острая эмоциональная стрессорная нагрузка у крыс (часовая иммобилизация с одновременным нанесением электрокожного раздражения подпороговой силы) способствует снижению общего количества лейкоцитов в периферической крови. Экзогенный интерлейкин-1 β в дозе 5 мкг/кг инвертирует у активных животных или предупреждает у пассивных особей изменение содержания разных видов лейкоцитов в крови. Данный вид стресса вызывает уменьшение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в периферической крови у активных крыс и возрастание указанных показателей у пассивных крыс.

Сочетанное воздействие стрессорных агентов различной природы (γ -облучение в дозе 4,8 мГр, гипокинезия, гипероксия) при оксидативном стрессе сопровождается выраженным гиперкоагуляционным сдвигом на фоне снижения фибринолиза, что может указывать на риск развития внутрисосудистого свертывания крови. Наличие только одного стрессорного фактора (гипокинезия на ранних сроках стрессорной реакции) активирует в печени дегидрогеназы цитратного цикла, в основном за счет НАДФ-зависимых ферментов биосинтетических реакций. В частности, НАДФ-малатдегидрогеназа участвует в образовании СЖК в печени, которые в экстремальных условиях могут использоваться в

качестве энергетического субстрата. В поздние сроки гипокинезии активность ферментов печени достоверно снижается до исходного уровня.

При иммобилизационном стрессе отмечено достоверное уменьшение массы тимуса и селезенки, нейтрофилия и лимфоцитоз в периферической крови, умеренной лимфоцитоз в костном мозге у крыс. Выявлено изменение уровней катехоламинов, норэпинефрина, допамина в зависимости от участков мозга крыс, так и продолжительности стресса. Вместе с тем, была обнаружена взаимосвязь между нарушениями электродермальной активности и изменением метаболизма норэпинефрина в центральной нервной системе (ЦНС). Иммобилизационный стресс приводит к увеличению в 1,6 раза концентрации кортикостерона в сыворотке крови, резкому снижению уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина, угнетению пролиферативных процессов в эпителии роговицы и пилорического отдела желудка крыс, продукции активных метаболитов кислорода гранулоцитами и повышению активности их фермента – миелопероксидазы. Тиролиберин на фоне стресса вызывает уменьшение лизосомальных катионных белков и снижение жизнеспособности клеток.

Иммобилизационный стресс и многократная электрическая стимуляция синего пятна мозга усиливают процессы катаболизма, заключающиеся в значительном увеличении количества свободных, олигосвязанных сиаловых кислот, свободного гидроксипролина, уменьшении белковосвязанных сиаловых кислот, коллагена в слизистом секрете и тканях тонкого кишечника. Введение в синее пятно мозга адреналина, серотонина, ацетилхолина, ангиотензина II приводит к таким же изменениям данных показателей, как и иммобилизационный стресс. Напротив, сочетание действия адреналина, серотонина, ацетилхолина, ангиотензина II с иммобилизационным стрессом сопровождается ослаблением стрессовой реакции. Наряду с этим, применение β -эндорфина вызывает анаболический эффект, а субстанции P – стресспротекторное действие.

Длительный иммобилизационный стресс сопровождается изменением метаболизма в плазме крови у крыс: активацией катаболических реакций (снижением уровня гликозаминогликанов, гексозаминов, угнетением гексозаминсинтетазной активности), сменяющихся в дальнейшем преобладанием анаболических процессов. Характер изменений показателей обмена биополимеров в соединительной ткани коррелирует с уровнем глюкокортикоидных гормонов в крови: увеличение их количества приводит к снижению процессов анаболизма. Под воздействием длительной иммобилизации отмечено достоверное обеднение префронтальной коры головного мозга крыс фосфолипидами.

Острый и хронический иммобилизационный стресс у крыс сопровождается изменением газового и электролитного состава крови, снижением нитритов в плазме крови.

Дробное облучение электромагнитными волнами терагерцового диапазона на частотах оксида азота 150, 176-150, 664 ГГц предупреждает развитие данной патологии. Показано, что использование мексидола на фоне острого иммобилизационного стресса сдвигает равновесие в головном мозге, печени, селезенке, тимусе, сыворотке крови в сторону пировиноградной кислоты как энергетически более выгодного субстрата гликолиза.

Помимо гормональных механизмов в реализации действия стрессорных факторов принимает непосредственное и решающее участие иммунная система, регулируя гомеостаз организма посредством накопления, связывания и выделения биологически активных веществ. Исследование иммунокомпетентных органов крыс при стрессе (фактором стресса являлась скученность животных при их содержании) выявило снижение уровней катехоламинов, серотонина и гистамина в тимусе, селезенке, лимфатических узлах с начала эксперимента. Введение иммуностимулятора полистима на фоне стресса способствовало повышению содержания биогенных аминов в тимусе. При интенсивном стрессовом воздействии может обнаруживаться иммунодепрессивный эффект, что должно учитываться в аспекте возможного влияния на возникновение и развитие не только психосоматических, но и инфекционных заболеваний, сопровождающихся перерождением тканей.

Стресс оказывает существенное влияние на обмен гликопротеинов, играющих важную роль в различных жизненных процессах, в том числе во взаимодействиях между клетками и внеклеточным матриксом, иммунными реакциями, процессами новообразования, пренатального развития. После стрессового воздействия в плазме крови здоровых людей обнаруживается возрастание (примерно в 500 раз) содержания гликопротеина GP 37 (Mr=45 kDa), который является маркером риска возникновения стресс-зависимых заболеваний.

При воздействии водного стресса на крыс (10 мин при 15°C) отмечается следующая стресс-зависимая направленность реакций периферической крови: число лейкоцитов не изменяется, а тимоцитов – уменьшается через 0, 30 и 240 мин после начала стрессового воздействия. При этом наблюдается достоверное возрастание количества глюкозы и белка в крови, коррелирующее с повышением уровня кортикостерона. Увеличение активности глюкокортикоидов стимулирует накопление лимфоцитов в экстравазкулярной области.

У мужчин после однократного воздействия водного холодового стресса (1 час при 14°C) показатели состояния иммунной системы практически не менялись, но после многократного воздействия (3 раза в неделю в течение 6 недель) обнаружена активация иммунной системы: возрастание содержания моноцитов, лейкоцитов, фактора некроза опухоли- α , белков плазмы крови, интерлейкина-6, общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, Т- и В-лимфоцитов, снижение концентрации α -антитрипсина.

Клинический стресс, независимо от нозологической формы заболевания (перитонит, острый инфаркт миокарда и др.), как правило, сопровождается рядом биохимических изменений, в частности, нарушением механизма так называемых «обратных связей». Это выражается в утрате корреляционных зависимостей между концентрациями в крови пациентов кортизола и АКТГ, трийодтиронина и ТТГ, инсулина и глюкозы. В то же время устанавливается тесная корреляционная зависимость между кортизолом и глюкозой, что, вероятно, приводит к истощению запасов глюкозы и гликогена в печени, резкому снижению функций инсулярного аппарата и функционального состояния щитовидной железы.

Сигналом для запуска стресс-реакции служит смещение прооксидантно-антиоксидантного равновесия в направлении активации процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах и жидкостях. Установлено, что H_2O_2 является причиной нарушений в структуре ДНК, белков и липидов эпителиальных клеток, пероксид кислорода является сигнальным элементом для клеточной пролиферации. Промежуточным звеном повреждения ДНК служит железо, являющееся важным элементом в установлении прооксидантного статуса в клетке.

В защите организма от избыточной активации ответа на стрессорное воздействие, приводящего к повреждающим эффектам, участвуют центральные и локальные стресс-лимитирующие системы, в том числе, система антиоксидантной защиты. Анализ данных литературы показывает, что развитие стресса независимо от его природы (холодовой, повышенная физическая нагрузка, иммобилизация, гипобарическая гипоксия и др.) приводит к ухудшению энзиматических и неэнзиматических антиоксидантов, среди которых выделяют супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионпероксидазу, витамины группы А, С, Е, полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов.

Исследовано влияние экзогенного окситоцина на процессы ПОЛ и антиоксидантные ферменты при остром иммобилизационном стрессе. В гомогенатах головного мозга, тимусе, селезенке и крови определяли активность СОД и каталазы. Окситоцин предотвращает развитие избыточного ПОЛ в ЦНС, лимфоидной ткани, в крови, вероятно за счет высокой активности СОД. Многочисленные корреляции указывают на системный характер действия окситоцина, который реализуется с участием центральных нейрогуморальных механизмов.

Несмотря на многообразие экспериментальных моделей стресса и действующих стрессовых факторов, проблема стресса остается одной из наиболее активно развиваемых областей науки. Представленные в настоящем обзоре данные литературы позволяют сделать лишь предварительные выводы о некоторых биохимических изменениях организма на стрессовые воздействия. На наш взгляд, перспективными могут быть исследования,

направленные на практически не изученные вопросы ответной реакции кожи на действие стресса и в постстрессорный период.

Литература / References

- 1) Филаретова Л.П. Стресс в физиологических условиях // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96. - № 9. – С. 924-935.
- 2) Anacker C., Cattaneo A., Musaelyan K. et al. Role for the kinase SGK1 in stress, depression, and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2013. – Vol. 110. – Iss. 21. – P. 8708-8713.
- 3) Yehuda R., Golier J.A., Harvey P.D. et al. Hippocampal volume in aging combat veterans with and without post-traumatic stress disorder: relation to risk and resilience factors // J. Psychiatr. Res. – 2007. – Vol. 41. – Iss. – 5. – P. 435-445.
- 4) Aardal-Eriksson E., Eriksson T.E., Thorell L.H. Salivary cortisol, posttraumatic stress symptoms, and general health in the acute phase and during 9-month follow-up // Biol. Psychiatry. – 2001. – Vol. 50. – Iss. 12. – P. 986-993.
- 5) Rostamkhani F., Zardooz H., Zahediasl S. et al. Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats // J Zhejiang Univ Sci B. – 2012. – Vol. 13. – Iss. 11. – P. 904-912.
- 6) Jiang R., Brummett B.H., Hauser E.R. et al. Chronic family stress moderates the association between a TOMM40 variant and triglyceride levels in two independent Caucasian samples // Biol Psychol. – 2013. – Vol. 93. – Iss. – 1. – P. 184-189.
- 7) Перцов С.С., Иванникова Н.О., Крылин В.В. Влияние эмоциональной стрессорной нагрузки на содержание биогенных аминов в сенсомоторной коре головного мозга у крыс с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2012. – Т. 154. - № 10. – С. 412-416.
- 8) Коплик Е.В., Перцов С.С., Калиниченко Л.С. Воздействие интерлейкина-1 β на лейкоцитарные показатели периферической крови при острой стрессорной нагрузке у крыс с разными поведенческими характеристиками // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2013. – Т. 156. - № 10. – С. 419-425.
- 9) Горудко И.В., Костевич В.А., Соколов А.В. и др. Функциональная активность нейтрофилов при сахарном диабете и ишемической болезни сердца: роль миелопероксидазы в развитии окислительного стресса // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2012. – Т. 154. - № 7. – С. 28-32.
- 10) Цыгвинцев А.А., Брындина И.Г. Влияние стресс-устойчивости на изменение фосфолипидного состава префронтальной коры головного мозга крыс при

- иммобилизационном стрессе // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95. – № 8. – С. 830-836.
- 11) Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцового диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2011. – Т. 151. – № 3. – С. 259-262.
- 12) Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Луценко Р.В. Влияние мексидола на процессы гликолиза при остром стрессе // Эксперим. и клинич. фармакол. – 2004. – Т. 67. – № 4. – С. 47-49.
- 13) Wohleb E.S., Powell N.D., Godbout J.P. et al. Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior // J Neurosci. – 2013. – Vol. 33. – Iss. 34. – P. 13820-13833.
- 14) Бобков А.И., Решетняк Д.В., Никушкин Е.В. О компенсированных и декомпенсированных гормональных и биохимических нарушениях при клиническом стрессе // Клин. лаб. диагн. – 2009. – № 9. – С. 42-43.
- 15) Gasparovic A.C., Jaganjac M., Mihaljevic B. et al. Assays for the measurement of lipid peroxidation // Methods Mol Biol. – 2013. – Vol. 965. – P. 283-296.
- 16) Tripathi P., Pandey S. L-arginine attenuates oxidative stress condition during cardiomyopathy // Indian J Biochem Biophys. – 2013. – Vol. 50. – Iss. 2. – P. 99-104.
- 17) Erkanli K., Erkanli Senturk G., Aydin U. et al. Oxytocin protects rat skeletal muscle against ischemia/reperfusion injury // Ann Vasc Surg. – 2013. – Vol. 27. – Iss. 5. – P. 662-670.
- 18) Жигулина В.В. Влияние стресса на кожу и развитие кожных заболеваний (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 31-34.
- 19) Румянцев В.А., Галочкина А.Б., Закарян А.В., Жигулина В.В., Суворов К.В. Оценка эффективности мексидола в лечении экспериментального гингивита (слепое контролируемое исследование) // Верхневолжский медицинский журнал. – 2013. – Т. 11. – № 1. – С. 21-24.
- 20) Жигулина В.В. Некоторые особенности биологического действия мелатонина // Верхневолжский медицинский журнал. – 2011. – Т. 9. – № 1. – С. 33-38.
- 21) Жигулина В.В., Румянцев В.А. Особенности клинико-биохимических показателей среды полости рта у больных сахарным диабетом // Верхневолжский медицинский журнал. – 2011. – Т. 9. – № 2. – С. 51-55.
- 22) Жигулина В.В. Некоторые закономерности регенерации кожи // Верхневолжский медицинский журнал. – 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 14-17.

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