

S.I. Soroko

ROLE OF STRESS REACTION IN INTEGRATIVE HUMAN BODY RESPONSE TO ACUTE HYPOXIA

*The research is supported by Program for Fundamental Research of the Presidium
of the Russian Academy of Science № I.19P*

Svyatoslav Soroko – Head of the Laboratory of comparative ecological and physiological studies of the Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, full member of the Russian Academy of Natural Sciences, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Winner of the USSR State Prize, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail: soroko@iephb.ru.**

We look at the features of human physiological reactions to acute exposure to hypoxic hypoxia (8-9% O₂ in nitrogen) following an emotional stress. We show that the cumulative effects of psycho-emotional and oxidative (hypoxic) stress significantly reduce human capabilities to resist oxygen deficiency and the time of experiencing hypoxic hypoxia.

Keywords: human adaptation; hypoxia; psycho-emotional stress; oxidative stress; brain; EEG.

С.И. Сороко

ЗНАЧЕНИЕ СТРЕСС-РЕАКЦИИ В ИНТЕГРАТИВНОМ ОТВЕТЕ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ОСТРОЕ ГИПОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

*Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований
президиума РАН № I.19П*

Святослав Иосифович Сороко – зав. лабораторией сравнительных эколого-физиологических исследований Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, лауреат Государственной премии СССР, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: soroko@iephb.ru.**

Рассмотрены особенности физиологических реакций организма человека на острое воздействие гипоксической гипоксии (8-9% O₂ в азоте) на фоне предшествующего психоэмоционального стресса. Показано, что суммарные эффекты психоэмоционального и оксидативного (гипоксического) стресса существенно снижают возможности человека переносить дефицит кислорода и время его пребывания в условиях гипоксической гипоксии.

Ключевые слова: адаптация человека; гипоксия; психоэмоциональный стресс; оксидативный стресс; мозг; ЭЭГ.

Интегративный ответ организма на острую гипоксию включает в себя не только адаптивные специфические реакции, направленные на оптимизацию жизнедеятельности организма в условиях дефицита кислорода [2; 3; 5; 6], но и выраженную стресс-реакцию, с одной стороны, направленную на мобилизацию ресурсов защиты [4; 13], с другой – обусловленную возникновением психоэмоционального стресса [8; 9], возникающего в ответ на

нарастающий дефицит кислорода. Выраженность последнего имеет индивидуальную зависимость и определяется не столько адаптационными возможностями и гипоксической устойчивостью организма, сколько общей реактивностью и чувствительностью центральной нервной системы [10; 15]. Тем не менее, этот компонент общей стресс-реакции может оказывать существенное влияние на развертывание механизмов антигипоксической

защиты. Однако до сих пор эта сторона проблемы остается не изученной. Воздействие гипоксических газовых смесей с низким содержанием кислорода (8–9%) уже в самом начале (а иногда непосредственно перед воздействием) у лиц с высокой эмоциональной чувствительностью может вызывать повышенное нервно-эмоциональное напряжение или острый эмоциональный стресс. Реакции организма на последующую гипоксию, развивающиеся на фоне эмоционального стресса, не изучены. Наши предыдущие исследования показали, что одной из причин внезапного возникновения коллаптоидных состояний уже на 5–7 мин гипоксического воздействия у отдельных лиц может быть связано именно с отрицательным влиянием предгипоксического эмоционального стресса. Однако ответов на этот вопрос в научной литературе до сих пор нет.

В связи с этим основной задачей данной работы являлось изучение реакции организма на дозированное гипоксическое воздействие на фоне эмоционального стресса.

Гипоксическое воздействие на человека моделировалось при помощи гипоксических дыхательных смесей с 9% содержанием кислорода в азоте (ГГС-9) в течение 25–30 мин. Проводилась одновременная непрерывная регистрация различных физиологических параметров: электрической активности мозга, минутного объема дыхания, минутного объема кровообращения, кислородной сатурации крови, транскутанного напряжения кислорода и углекислого газа, артериального давления, рН крови. Оценка содержания в плазме крови стресс-гормонов (кортизола, норадреналина, адреналина) и биохимических показателей (глюкозы, лактата, пирувата, оксид азота, продукты перекисного окисления липидов – диеновые конъюгаты, шиффовы основания и др.) осуществлялась при помощи современных биохимических технологий, включающих газожидкостную хроматографию, использование наборов и стандартов ведущих производителей («Chronolab», «Sigma», «Fluka»). Выполнен комплексный много-

параметрический анализ, позволяющий выявить физиологические и биохимические корреляты общего (психоэмоционального) и специфического гипоксического (оксидативного) стресса при острой гипоксии.

К одним из основных признаков низкой устойчивости человека к гипоксии относится быстрое наступление коллаптоидной реакции вследствие резкого снижения артериального давления при тех уровнях и длительности гипоксического воздействия, которые у большинства исследуемых не вызывают подобной реакции. Естественно, что подобный ответ сердечно-сосудистой системы значительно снижает возможности адаптации к гипоксии, поскольку в этом случае нарушается доставка крови и кислорода к головному мозгу – органу, координирующему весь процесс адаптации [1; 18].

Получены данные, свидетельствующие о том, что у испытуемых с высокой устойчивостью к гипоксии в функциональной системе центрального кровообращения во время гипоксии реализуется адаптивная программа, которая обеспечивает оптимальное состояние организма в данных условиях.

В отличие от этого, у лиц с низкой устойчивостью к гипоксии происходит непрерывный поиск (перебор) различных программ регуляции параметров центральной гемодинамики, ни одна из которых не может удовлетворить запросы организма по доставке кислорода. На это указывает динамика системного кровообращения, мозгового кровотока, параметров дыхания. Так, у испытуемых с низкой устойчивостью скорость мозгового кровотока в бассейне позвоночных артерий (РЭГ, отведение ОМ) уже на 5-й минуте гипоксии достигает максимума и затем несколько снижается. Сходная ситуация отмечается и в бассейне внутренних сонных артерий (РЭГ, отведение FM). У испытуемого же с высокой устойчивостью к гипоксии происходит постепенное увеличение скорости мозгового кровотока, как в бассейне позвоночных, так и внутренних сонных артерий – до 15–20 мин. гипоксии. Далее этот показатель остается

практически неизменным вплоть до окончания гипоксии. Очевидно, что резервы увеличения мозгового кровотока за счет сосудистых механизмов ограничены. У разных лиц исчерпание этих резервов происходит с различной скоростью. У испытуемых с низкой устойчивостью – примерно к 10-й мин., а у испытуемого с высокой устойчивостью – к 20-й. Другим способом увеличения мозгового кровотока является увеличение сердечного выброса [7]. Более раннее включение этого механизма у лиц с низкой гипоксической устойчивостью при воздействии гипоксии приводит к большему напряжению механизмов регуляции центральной гемодинамики, которое приводит к значительным колебаниям артериального давления и пульса и в конечном итоге к коллапсу.

Очевидно, что адаптация к острой гипоксии обеспечивается не только физиологическими механизмами напряжения функциональных систем внешнего дыхания, центрального и органного кровообращения, способствующими увеличению скорости доставки кислорода к тканям, но и биохимическими механизмами, приводящими к более полной утилизации кислорода на клеточном уровне [11; 12]. Интегральным параметром, характеризующим работу как физиологических, так и биохимических механизмов при адаптации к гипоксии является потребление кислорода организмом. Несмотря на то, что динамика потребления кислорода сходна у всех испытуемых, имеется существенная разница в скорости достижения уровня максимального потребления кислорода. Установлено, что у лиц с низкой устойчивостью к гипоксии максимальное потребление кислорода при острой гипоксии возникает уже на 5–7-й мин., в то время как у устойчивых лиц оно медленно нарастает вплоть до конца воздействия.

Одним из объективных показателей функционального состояния головного мозга и всего организма является ЭЭГ. При увеличении силы и длительности гипоксического воздействия у человека и животных происходит увеличение тета- и дельта-ритмов и снижение частоты доминирующих колебаний [16; 17].

При рассмотрении индивидуальной динамики изменений спектров мощности ЭЭГ во время гипоксического воздействия получен воспроизводимый эффект замедления ЭЭГ на разных этапах гипоксического воздействия. При этом в группе устойчивых к гипоксии испытуемых замедление ЭЭГ развивалось постепенно с самого начала, без резкого нарастания градиента и менялось волнообразно, тогда как в группе неустойчивых испытуемых присутствовало резкое нарастание доли медленных волн. Однако это не исключает ситуацию, когда испытуемый может иметь и другие (кроме описанных) характеристики реагирования ЭЭГ на гипоксию. Другими словами, представленность медленных волн и разный характер нарастания их доли при гипоксическом воздействии (скорость замедления) не может являться однозначным критерием для оценки устойчивости человека к острой гипоксии.

Основными отличиями, которые характеризовали группу устойчивых к гипоксии испытуемых в сравнении с неустойчивыми, можно обозначить: 1) большие значения мощности в низкочастотном альфа-диапазоне ЭЭГ в фоновом состоянии спокойного бодрствования; 2) меньшие значения мощности ЭЭГ в диапазоне дельта-частот в лобной коре и большие значения мощности ЭЭГ в диапазоне тета-частот ЭЭГ в теменных и затылочных зонах коры головного мозга при гипоксическом воздействии.

Группа устойчивых испытуемых в целом характеризовалась большим количеством когерентных взаимодействий в исследованных диапазонах ЭЭГ, чем группа неустойчивых испытуемых. В наших исследованиях обнаружено, что индекс медленных волн у испытуемых лиц с разным уровнем гипоксической устойчивости до определенного момента увеличивается как в лобных, так и в затылочных отделах. У испытуемого с низкой устойчивостью возникновение тета-ритма в лобных отделах возникает раньше и идет вплоть до окончания гипоксического воздействия. У испытуемого с высокой устойчивостью нарастание ИМВ происходит примерно до

10–15 мин, а затем последовательно снижается как в лобных, так и в затылочных областях почти до уровня фона.

Лица с низкой устойчивостью к гипоксии характеризуются развитием коллаптоидной реакции в первые 3–7 мин. воздействия ГГС-9. При этом у них отмечается неустойчивость исходной структура паттерна ЭЭГ. Эти неустойчивости структуры взаимодействия компонентов ЭЭГ приводят к равновероятному взаимодействию, что сопровождается разрушению взаимодействия между основными ритмами. Этот период предшествует коллаптоидной реакции, и ритмы ЭЭГ приобретают свойства независимых друг от друга биоэлектрических процессов, что свидетельствует о функциональном «разобщении» нервных центров и возникновении дезинтеграции системной деятельности мозга. Это подтверждается данными электромагнитной томографии низкого разрешения. Следует отметить, что в фоне максимальная электрическая активность в затылочных отделах представлена за счет альфа-ритма, при гипоксии максимальная активность смещается в лобные и височные отделы и проявляется за счет увеличения мощности тета- и дельта-ритмов.

С целью определения мозговых структур – источников медленных ритмов при гипоксии – проведена ЭЭДИ-томография. Показано, что у устойчивых к гипоксии лиц по мере нарастания гипоксии отмечается градуальное увеличение плотности ЭЭДИ источников в базальных и медиальных областях височной и лобных долей, включая передние отделы поясной извилины, при сохранении характерного для фона другого топически организованного максимума активности в корковых структурах затылочных, затылочно-теменных и затылочно-височных областях. У лиц с низкой устойчивостью к гипоксии при дыхании ГГС-9 отмечается существенное снижение источников в затылочных долях и прилегающих к ним зонах. Основными зонами активности становятся медиальные, базальные и орбитальные отделы лобных долей полушарий мозга. Формирование в условиях гипоксии устойчивого тета-ядра функционального

взаимодействия волновых компонентов ЭЭГ сопровождается перераспределением внутримозговых электрических дипольных источников. При этом существенно увеличивается плотность источников на срезах, включающих структуры гипоталамической области, медиальных и базальных отделов лобной и височных долей, что свидетельствует о повышении активности лимбической системы (рис. 1).

Тесные морфофункциональные связи лимбической системы со структурами гипоталамической области, имеющей прямой и опосредованный выход на таламические ядра, двусторонние связи с неокортикальными структурами, на ретикулярную формацию ствола – определяют важное значение лимбической системы в организации поведения, интеграции эмоционально-мотивационных и вегетативно-висцеральных компонентов деятельности организма в условиях гипоксии.

У лиц со слабой нервной системой и повышенной реактивностью нервных процессов непосредственно перед гипоксическим воздействием или в самом его начале возникает выраженный эмоциональный стресс, который вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с вовлечением в реакцию основных систем жизнеобеспечения. Последующее гипоксическое воздействие и возникающий при этом оксидативный стресс приводит к быстрому истощению функциональных резервов и развитию коллаптоидного состояния. Все это хорошо видно на рис. 2, на котором представлены результаты совокупного анализа динамики показателей мозгового кровообращения и ЭЭДИ-томографии на разных этапах исследования.

У лиц с высокой устойчивостью к гипоксии и отсутствием эмоционального стресса перед гипоксическим воздействием отмечается более плавное изменение всех показателей на протяжении 25- минутной гипоксии, с их постепенным восстановлением после перевода испытуемого на дыхание атмосферным воздухом (рис. 3).

Важную роль в адаптации к гипоксии играет увеличение показателей внешнего дыхания. Исследования показали, что как

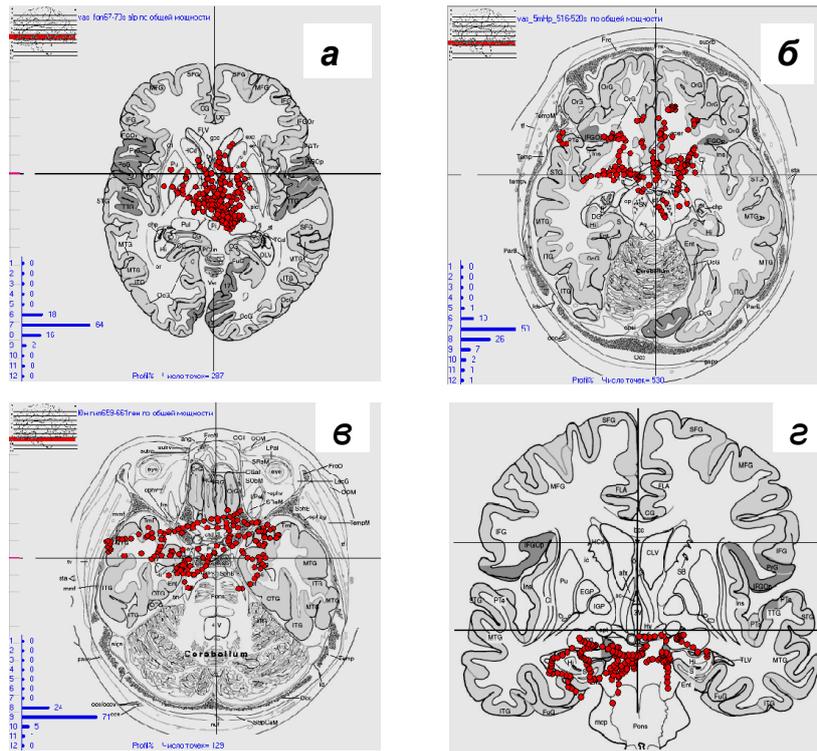


Рис. 1. Динамические перестройки активации коры и глубоких структур головного мозга при эмоциональном и гипоксическом (оксидативном) стрессе

Примечание: на томограммах стереотаксической локализации электрических эквивалентных дипольных источников: на схеме вверху слева – уровень среза, на графиках внизу слева – суммарное количество ЭЭДИ в отдельных срезах. а – фон, б – предгипоксический психоэмоциональный стресс, в – на 5 мин гипоксии, г – на 20 мин гипоксии.

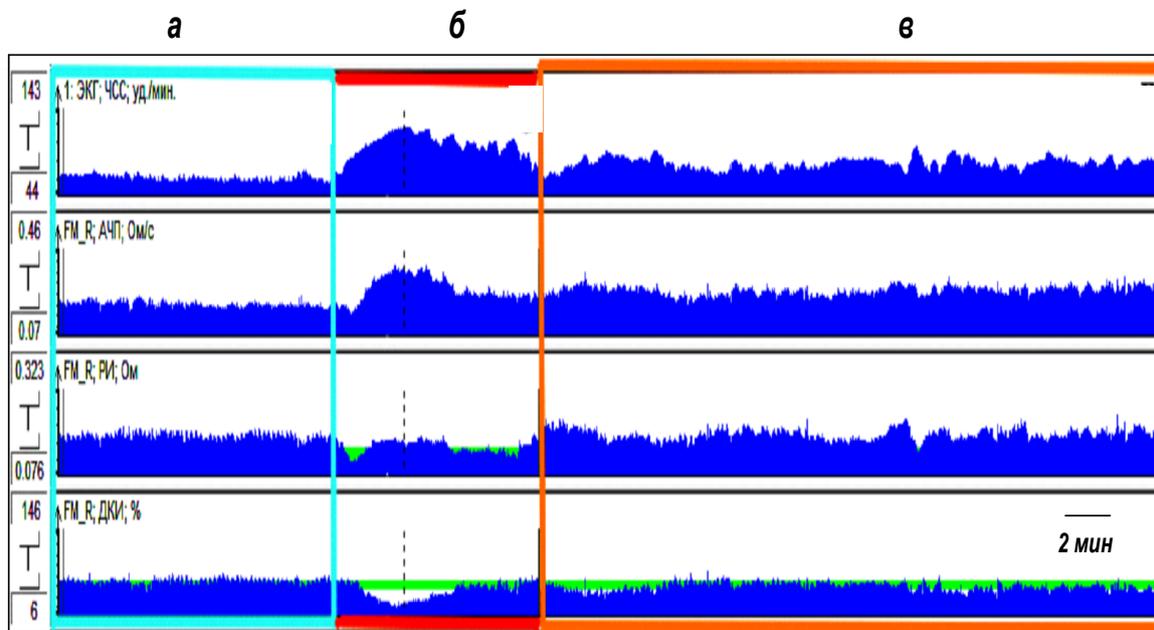


Рис. 2. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы и мозгового кровотока в фоне (а), при эмоциональном стрессе перед гипоксией (б) и во время гипоксии (в) у испытуемого с низкой устойчивостью к гипоксии (по данным совокупного анализа)

Примечание: на графиках слева – калибровка амплитуды сигналов. Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений, уд/мин, FM_R – реоэнцефалограмма, правое фронто-мастоидальное отведение, АЧП – амплитудно-частотный показатель, Ом/с, РИ – реографический индекс, Ом, ДКИ – дикротический индекс, %.

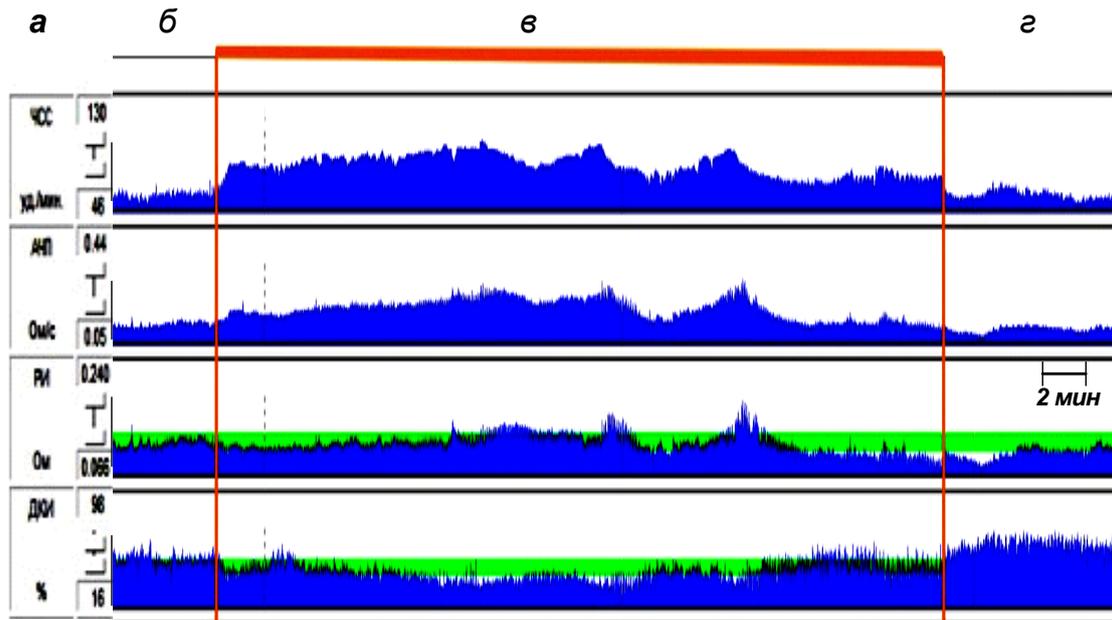


Рис. 3. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы и мозгового кровотока в фоне (б), во время гипоксии (в), в последствии (г) испытуемого с высокой устойчивостью к гипоксии

Примечание: а – калибровка каналов со шкалой с минимальными и максимальными значениями показателей. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

у лиц с низкой, так и с высокой устойчивостью к гипоксии минутный объем дыхания (МОД) при гипоксии повышается. У испытуемого с НУ МОД увеличивается с 6,5 л/мин. до 12,6 л/мин. уже на 5–7 мин. У испытуемого с высокой устойчивостью с 7,7 л/мин. в фоне, до 15,4 л/мин. на 20-й мин. гипоксического воздействия.

По достижению максимума происходит некоторое снижение МОД у обоих испытуемых, оставаясь на уровне не ниже, чем 170% от уровня фона. Параллельно происходит увеличение дыхательного объема.

Участие сердечно-сосудистой системы в транспорте кислорода при гипоксическом воздействии существенно отличается у лиц с низкой и высокой устойчивостью. У устойчивых лиц минутный объем кровообращения (МОК) увеличивается с 5,5 л/мин. в фоне до 5,7 л/мин. на отрезке с 1 по 5 мин. гипоксии, т.е. не более, чем на 5%. У лиц с низкой устойчивостью МОК увеличивается с 5,8 л/мин. в фоне до 7,8 л/мин. на 11 минуте воздействия острой гипоксии, что составляет более 30%. Отсутствие заметного увеличения МОК у лиц с высокой устойчивостью выглядит несколько парадоксально на фоне доволь-

но существенного увеличения у них ЧСС. Однако увеличение ЧСС в данном случае сопровождается столь же выраженным снижением ударного объема кровообращения (УОК), т.е. положительный хромотропный эффект нивелируется у этих испытуемых отрицательным ионотропным эффектом регуляции сердечной деятельности. У лиц с низкой устойчивостью к гипоксии УОК снижается в меньшей степени, чем повышается ЧСС, а на 11–15 мин. гипоксии УОК даже превышает уровень фона. С учетом этих обстоятельств становится понятным довольно заметное увеличение МОК во время гипоксического воздействия у лиц с низкой устойчивостью.

Установлено, что испытуемые с низкой устойчивостью к гипоксии характеризуются относительно высоким уровнем адреналина в состоянии нормоксии. Так, средний уровень содержания адреналина в крови у лиц с низкой устойчивостью составлял 97 ± 16 пг/100 мл, в то время как у испытуемых с высокой устойчивостью содержание адреналина в крови в фоне было достоверно ниже (49 ± 14 пг/100 мл) (рис. 4). При воздействии ГГС-9 у лиц с низкой устойчивостью содержание адре-

налина возрастает в среднем на 50%, в то время как у устойчивых лиц можно наблюдать выраженную адреналовую реакцию в первые 10 мин – более 200%. Разница в активации гормонального и медиаторного звеньев симпато-адреналовой системы может быть обусловлена даже различием только в интенсивности и длительности одной и той же нагрузки. Имеются данные о том, что выброс адреналина связан с характером эмоциональной реакции, а норадреналина – с типом деятельности [9].

Так, высокие уровни адреналина в крови отмечены при тревожной неопределенности, а высокие уровни норадреналина в ситуации физической мобилизации организма. Эффекты адреналина (состояние общего возбуждения) объясняют его действием на кору головного мозга через восходящую ретикулярную активирующую систему, а специфическое возбуждение, реализуемое с участием норадреналина – с диффузной таламической проекционной системой.

В процессе гипоксии происходит изменение баланса оксидантной и антиок-

сидантной систем, что, с одной стороны, является сигнальным механизмом стресса, а с другой – отражает нарушения, вызванные влиянием гипоксии на клеточные структуры. Выявлены большие индивидуальные вариации параметров основных функциональных систем, изменения продуктов ПОЛ и антирадикальной защиты [6], свидетельствующие о том, что приспособление организма к гипоксическому воздействию осуществляется за счет множественных перестроек физиологических и биохимических процессов и определяются их функциональными резервами, которые отличаются у разных испытуемых.

У лиц с повышенным уровнем тревожности и эмоциональной неустойчивостью со сдвигом баланса центральных механизмов регуляции в сторону симпатической системы экстремальные внешние воздействия вызывают в первую очередь эмоциональный стресс, существенно нарушающий межсистемные взаимодействия. Неспецифическая активация различных структур мозга является неблагоприятным фактором для организации последующих адаптационных перестроек при

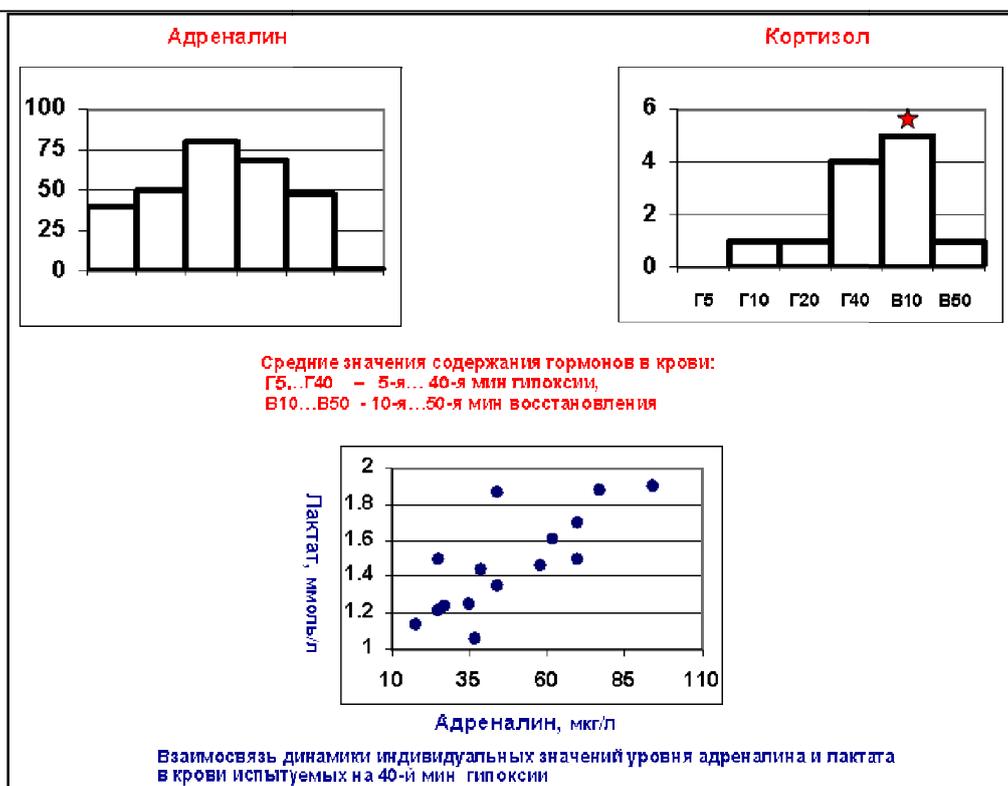


Рис. 4. Динамика содержания катехоламинов и лактата в крови человека при воздействии острой гипоксической гипоксии. Пояснения в тексте

внезапном воздействии гипоксии. Воздействие ГГС-9 на фоне эмоционального стресса является более экстремальным фактором, чем это было бы на фоне обычного состояния. В этих условиях физиологические и биохимические механизмы не справляются с необходимой компенсацией быстро нарастающего дефицита кислорода при углублении гипоксии и приводят к срыву компенсаторных механизмов и коллапсу. Полученные результаты могут быть использованы для совершенствования методов предварительного отбора специалистов для работы в условиях гипоксии (егерские подразделения, альпинисты, летчики, водолазы, подводники), а также в реанимационных отделениях для контроля за состоянием больных с угрозой развития острой гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурых Э.А. Взаимоотношения ритмов транспорта и потребления кислорода в организме человека в норме и при гипоксии (анализ внутрисистемных и межсистемных отношений) // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2016. № 1. С. 70–82.
2. Бурых Э.А., Сороко С.И. Компенсаторная роль системы кровообращения при острой гипоксической гипоксии у человека // Экология человека. 2014. № 7. С. 30–36.
3. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. М.: Наука, 1977. 320 с.
4. Меерсон Ф.З. Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптивных процессов: Руководство по физиологии. М.: Наука, 1986. С. 224–250.
5. Новиков В.С., Горанчук В. В., Смирнов В.С., Лустин С.И. Иммунофизиологические механизмы действия гипоксии // Физиология человека. 1993. Т. 19. № 4. С. 104–113.
6. Новиков В.С., Горанчук В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. СПб.: Наука, 1998. 247 с.
7. Сороко С.И., Бурых Э.А., Бекшаев С.С. [и др.]. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций организма человека при дозированном гипоксическом воздействии // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 5. С. 88–102.
8. Судаков К.В. Механизмы «застойных» изменений в лимбико-ретикулярных структурах мозга при эмоциональном стрессе // Тр. Теоретическая и прикладная физиология. М., 1992. Т. 1. С. 7–26.
9. Судаков К.В., Юматов Е.А., Ульяновский Л.С. Системные механизмы эмоционального стресса. Механизмы развития стресса. Кишинев, 1987. С. 52–79.
10. Burykh E.A., Soroko S.I. Differences in the Strategies and Potentials of Human Adaptation to Hypoxia // Human Physiology. 2007. Vol. 33. № 3. P. 63–74.
11. Hochachka H.W. Mechanisms and evolution of hypoxia-tolerance in humans // J. Exp. Biol. 1998. Vol. 201. P. 1243–1254.
12. Hoppeler H., Vogt M., Weibel E.R., Fluck M. Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia // Exp. Physiol. 2003. Vol. 88. № 1. P. 109–119.
13. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation // J. Clin. Endocrinol. 1946. Vol. 6. P. 117–152.
14. Soroko S.I., Burykh E.A. Intrasytemic and Intersystemic Rearrangements of Physiological Parameters in Experimental Acute Hypoxia // Human Physiology. 2004. Vol. 3. № 2. P. 176–183.
15. Soroko S.I., Dimarov R.M. Individual features of changes in human brain bioelectrical activity and hemodynamics during experimental and high-altitude hypoxia // Human Physiology. 1994. Vol. 20. № 6. P. 424–430.
16. Soroko S.I., Dzhunusova G.S. Influence of Experimental and High-Altitude Hypoxia on Electrical Processes in Different Brain Structures and Intercentral Relations // Human Physiology. 1997. Vol. 23. № 3. P. 276–283.
17. Soroko S.I., Bekshaev S.S., Rozhkov V.P. EEG Markers of the Disturbed Systemic Brain Activity in Hypoxia // Human Physiology. 2007. Vol. 33. № 5. P. 546–558.
18. Wilson M.H., Edsell M.E., Davagnanam I. [et al.]. Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia – an ultrasound and MRI study // Cereb. Blood Flow Metab. 2011. Vol. 31. № 10. P. 2019–2029.