

Реакція на дозовану гіпоксію у жінок, що перебували у стані хронічного стресу, зумовленого війною

Е.О. Асанов, В.Б. Шатило, І.А. Диба, І.А. Антонюк-Щеглова,
С.С. Наскалова, О.В. Бондаренко

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ; e-mail: eoasanov@ukr.net

Військовий стрес здійснює травмуючий вплив на психічне та фізичне здоров'я, порушує адаптаційні можливості організму, зокрема його здатність адекватно реагувати на гіпоксію. Проте особливості реакції кардіореспіраторної системи на дозовану гіпоксію в осіб, які перебувають в стані хронічного стресу, зумовленого війною (ХСВ) досі не з'ясовані. Тому метою нашої роботи було дослідити особливості реакції кардіореспіраторної системи на дозовану гіпоксію у жінок, які перебували в стані ХСВ. Показано, що при диханні атмосферним повітрям рівень сатурації крові, показники легеневої вентиляції та гемодинаміки не відрізнялись у жінок, які піддавалися чи не піддавалися впливу ХСВ. Проте при дозованій гіпоксичній пробі (дихання газовою сумішшю з 12% кисню упродовж 20 хв) у жінок, котрі перебували в стані ХСВ, більш значно знижувалася сатурація крові, що свідчить про меншу стійкість організму до впливу гіпоксії. На це також вказує й те, що в стані ХСВ зменшується реакція вентиляційної функції легень на дозовану гіпоксію, а зростання вентиляції відбувається внаслідок збільшення частоти дихання, а не дихального об'єму. Водночас реакція гемодинаміки на гіпоксію у жінок, які перебували в стані ХСВ, проявлялася істотним зростанням частоти серцевих скорочень та систолічного артеріального тиску. Таким чином, встановлено, що у жінок, котрі перебували в стані ХСВ знижується стійкість організму до впливу гіпоксії, при цьому у них змінюється патерн дихання, зменшується компенсаторне зростання легеневої вентиляції, але збільшується приріст показників гемодинаміки.

Ключові слова: хронічний стрес; зумовлений війною; гіпоксія; сатурація крові; вентиляція легень; гемодинаміка.

ВСТУП

Військові дії, спричинені широкомасштабним вторгненням російської федерації в Україну, є сильним стресовим чинником тривалої дії, який здійснює травмуючий вплив на психічне та фізичне здоров'я населення. Слід відмітити зрив адаптаційно-приспосувальних механізмів, порушення нейроендокринної регуляції та діяльності серцево-судинної, дихальної та інших систем організму, психосоматичні розлади, розвиток основних неінфекційних захворювань або загострення хронічних хвороб [1, 2]. У людей, які перебувають у стані хронічного стресу, зумовленого війною (ХСВ), частіше спостерігається ожиріння, дисліпідемія,

артеріальна гіпертензія, цукровий діабет [3]. Також у них виявлено постійно підвищену активність симпатичної ланки автономної нервової системи, про що свідчить високий вміст катехоламінів у плазмі та в добовій сечі [4]. Стрес, пов'язаний із війною, також несприятливо впливає на метаболізм [3].

Одним із проявів неспецифічної резистентності організму є його реакція на гіпоксію, здатність адаптуватися до низького вмісту кисню в атмосферному повітрі [5]. При цьому зміни показників організму у відповідь на гіпоксію корелюють із загальним рівнем здоров'я. Кращий стан здоров'я зазвичай характеризується більш ефективною (економною) реакцією серцево-судинної, дихальної та інших систем організму на

дозовану гіпоксію [6, 7]. Фізично треновані люди мають більш високу аеробну здатність і краще адаптуються до нестачі кисню [8]. З іншого боку, вона різко знижується при захворюваннях серцево-судинної системи, коли порушується кровообіг та постачання кисню органам та тканинам [8]. При захворюваннях дихальної системи порушується ефективний газообмін та оксигенація крові у легенях, що викликає зниження стійкості до гіпоксії [6]. Порушення метаболізму при цукровому діабеті та метаболічному синдромі призводять до дефіциту продукції АТФ та менш ефективного її використання за умов гіпоксії [9].

Якщо людина перебуває у стані ХСВ, то це може порушити адаптаційні можливості організму, зокрема його здатність адекватно реагувати на гіпоксію. Проте особливості реакції кардіореспіраторної системи на дозовану гіпоксію у осіб, які перебувають в стані ХСВ, недостатньо висвітлені в літературі.

Метою нашої роботи було з'ясувати особливості реакції кардіореспіраторної системи на дозовану гіпоксію у жінок, які перебували в стані ХСВ.

МЕТОДИКА

Обстежено 56 жінок віком 31–78 років (середній вік $53,5 \pm 1,6$ років), які під час повномасштабного вторгнення російської федерації в Україну безвизно перебували у Київській області. До контрольної групи увійшло 55 жінок віком 29–74 років (середній вік $56,5 \pm 7,5$ років), які були обстежені до початку російсько-української війни у 2019–2021 рр.

Критерієм виключення із дослідження була наявність захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної, травної систем, а також інфекційних, гематологічних та онкологічних захворювань. Всі обстежувані підписали інформовану згоду. На проведення дослідження отримано згоду комісії з питань етики клінічного відділу ДУ “Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України” (протокол № 5 від 23.04.2019 р. та

протокол № 3 від 09.05.2022 р.).

Для діагностики стану стресового напруження організму визначали концентрацію кортизолу в плазмі крові та рівень тривожності. Концентрацію кортизолу досліджували на аналізаторі BioTek (США) з використанням наборів DRG Cortisol ELISA («DRG Instruments GmbH», Німеччина). Забір проб крові проводили вранці безпосередньо після пробудження із ліктьової вени. Рівні особистісної та ситуаційної тривожності вивчали за тестом Спілбергера-Ханіна згідно зі стандартною методикою [10].

Реакцію на гіпоксію визначали проведенням гіпоксичної проби із вдиханням газової суміші із 12% кисню. Тривалість гіпоксичного впливу становила 20 хв, а вихідного і відновного періодів – по 5 хв. Гіпоксичну пробу проводили на модифікованому автоматизованому програмно-апаратному комплексі «Гіпотрон-М» (НДІ «АПРОДОС» НТУУ «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Україна). Під час гіпоксичної проби вивчали сатурацію крові (SpO_2) за допомогою монітора «ЮМ-300» фірми «ЮТАС» (Україна), дихальний об'єм (ДО) та частоту дихання (ЧД) на апараті «Гіпотрон-М», артеріальний тиск (АТ) методом Короткова із використанням автоматичного тонометра «OMRON» (Японія) та частоту серцевих скорочень (ЧСС). Ступінь зниження SpO_2 при гіпоксичній пробі залежить від ефективності адаптаційно-компенсаторних механізмів організму і є біологічним маркером його стійкості до впливу гіпоксії.

Отримані результати оброблено методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Excel 2010 (Microsoft Office 2010, Product ID: 02954-076-111196, Order ID: 6368848992). Всі вивчені показники мали розподіл, близький до нормального, тому були використані параметричні статистичні процедури. Нормальність розподілу отриманих результатів перевіряли за допомогою тесту Коломогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Нормальним вважали розподіл

при $P < 0,05$. Розраховували середні значення показників (M) та помилку середнього (m). Порівнювали показники за допомогою критерію t Стьюдента для непарних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Однією із проявів хронічного стресу є розвиток тривожності. При обстеженні жінок, які перебували у Київському регіоні під час російсько-української війни у 2022 р., нами отримані високі значення як ситуаційної, так і особистісної тривожності при виконанні тесту Спілбергера-Ханіна (табл. 1). При цьому тривожність за кожною шкалою (ситуаційної та особистісної) перевищували 45 балів. Це свідчить про високий рівень тривожності у жінок, які перебували в стані ХСВ. Наявність хронічного стресу у них також доводять високі концентрації кортизолу в плазмі крові порівняно із жінками, обстеженими у 2019–2021 рр.

Реакція вентиляції на дозовану гіпоксію. Проведені дослідження показали, що при диханні атмосферним повітрям рівень SpO_2 , показники легеневої вентиляції не відрізнялись у жінок, які перебували чи не перебували в стані ХСВ (табл. 2). При дозованій гіпоксії знижувалась SpO_2 у кожної обстеженої жінки, особливо, які перебували у стані ХСВ. Це призводило до того, що максимальні зсуви SpO_2 при гіпоксичній пробі у них були більшими (див. табл. 2). Отримані результати свідчать про зниження стійкості організму до впливу гіпоксії у жінок, які перебували у стані ХСВ.

Порушення гомеостазу викликає компенсаторні реакції в організмі. Розвиток артеріальної гіпоксемії при гіпоксії призводить до розвитку комплексу компенсаторних реакцій з боку всієї системи транспорту кисню. Одним із механізмів підвищення адаптації до гіпоксії є посилення експресії гіпоксіїндукованого фактора (HIF-1 α). За даними деяких дослідників при хронічному стресі підвищується його вміст, що посилює резистентність організму до впливу гіпоксії [11]. Водночас хронічний стрес призводить до порушення діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної системи [12]. Внаслідок цього змінюється активність HIF-1 α та експресія генів, що відповідають за реакцію клітин на гіпоксію. Крім того, окисний стрес і запалення також можуть модулювати сигнальні шляхи HIF-1 α [13].

Важлива роль в адаптації організму до впливу гіпоксії належить змінам легеневої вентиляції. Тому було проаналізовано реакцію показників вентиляції при дозованій гіпоксичній пробі. З'ясовано, що у відповідь на зниження SpO_2 та розвиток артеріальної гіпоксемії при гіпоксичній пробі підвищувався хвилинний об'єм дихання (ХОД) в обох групах обстежених. Проте у жінок, які перебували в стані ХСВ, зміни при гіпоксії були дещо менш значимими порівняно із особами, котрі не перебували в стані ХСВ. Значення ХОД при гіпоксії підвищувалося внаслідок збільшення ЧД та ДО. При цьому енергетично більш вигідним для організму є збільшення ХОД через зростання ДО.

Проведені дослідження дали змогу вста-

Таблиця 1. Концентрація кортизолу в плазмі крові та рівень тривожності у жінок, які перебували в стані хронічного стресу, зумовленого війною (ХСВ)

Показники	Не перебували в стані ХСВ	Перебували в стані ХСВ
Концентрація кортизолу в плазмі, ммоль·л ⁻¹	358,4 ± 22,7	799,9 ± 53,8*
Рівень тривожності, бал		
особистісної	30,57 ± 2,64	47,58 ± 3,12*
ситуаційної	33,49 ± 2,23	46,25 ± 3,04*

Примітка: тут і в табл. 2 $P < 0,05$ порівняно з показниками у жінок, які не перебували в стані ХСВ.

новити, що у жінок, які перебували в стані ХСВ, на відміну від осіб, які не зазнали стресу, ХОД у відповідь на гіпоксію зростав переважно через збільшення ЧД. Це, з одного боку, свідчить про енергетично більш витратний шлях компенсації артеріальної гіпоксемії, а, з іншого боку, опосередковано відображає напружений стан симпатoadrenalової системи.

Простий аналіз показників вентиляції не дає змоги оцінити рівень вентиляційної відповіді на гіпоксію. Це стає можливим при використанні співвідношення зсувів вентиляції до зсувів SpO_2 при гіпоксичному впливі – $\DeltaХОД/\Delta SpO_2$. Вказане співвідношення показує як змінюється вентиляція на одиницю зсувів сатурації крові. Проведений аналіз виявив дещо менше співвідношення $\DeltaХОД/\Delta SpO_2$ у жінок, які перебували в стані ХСВ, що свідчить про зниження вентиляційної реакції на гіпоксію

(див. табл. 2). З чим це може бути пов'язано?

Відомо, що в регуляції вентиляції важливу роль відіграє механізм хеморефлексу, який реалізується через рефлекторну відповідь організму на зміни вмісту кисню та вуглекислого газу в крові. Зниження вмісту кисню в крові призводить до активації переважно периферичних хеморецепторів дуги аорти та пареоортальних синусів. Зрештою збільшується частота та глибина дихання, тобто збільшується вентиляція легень. Описаний механізм адаптації дає змогу забезпечити необхідний рівень газообміну в легенях за умов гіпоксії. У жінок із ХСВ надмірна постійна активація симпатичної нервової системи, підвищення вмісту кортизолу та адреналіну може призвести до зниження чутливості хеморецепторів, порушення зворотного захоплення норадреналіну в синапсах та до зміни нормального патерну дихання [14]. Крім

Таблиця 2. Сатурація крові та вентиляція легень під час гіпоксичної проби у жінок, які перебували в стані хронічного стресу, зумовленого війною (ХСВ)

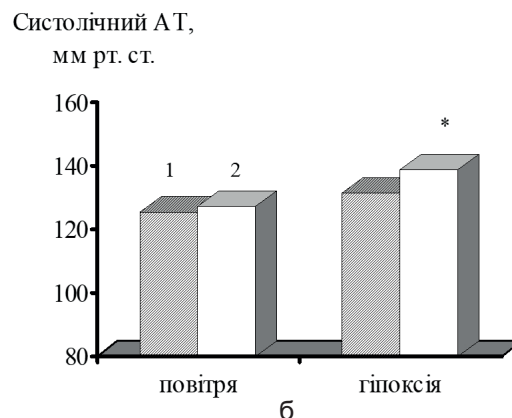
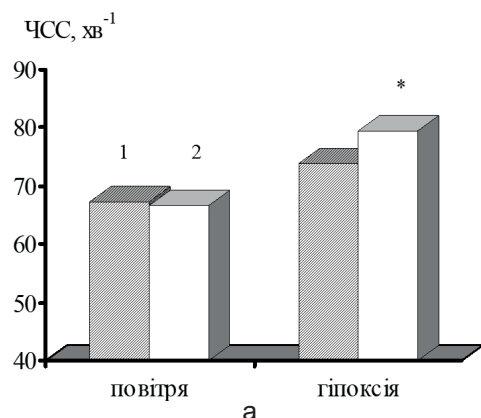
Показники	Не перебували в стані ХСВ	Перебували в стані ХСВ
Сатурація крові, %		
повітря	97,3 ± 0,2	97,7 ± 0,1
гіпоксія	86,0 ± 0,3	85,2 ± 0,2*
Δ (сатурація крові), %	-11,3 ± 0,2	-12,5 ± 0,2*
Частота дихання, хв ⁻¹		
повітря	12,8 ± 0,2	13,4 ± 0,3
гіпоксія ¹	14,2 ± 0,2	15,43 ± 0,4
Δ (частота дихання), хв ⁻¹	1,41 ± 0,10	2,08 ± 0,08*
Дихальний об'єм, л		
повітря	0,59 ± 0,01	0,62 ± 0,01*
гіпоксія	0,64 ± 0,01	0,63 ± 0,004
Δ (дихальний об'єм), л	0,05 ± 0,003	0,01 ± 0,002*
Хвилиний об'єм дихання, л/хв		
повітря	7,53 ± 0,18	8,28 ± 0,25
гіпоксія	9,07 ± 0,62	9,72 ± 0,25
Δ (хвилиний об'єм дихання), л/хв	1,54 ± 0,31	1,44 ± 0,28
Δ (хвилиний об'єм дихання)/ Δ (сатурація крові)	-0,136 ± 0,005	-0,115 ± 0,004*

того, хронічний стрес може впливати на центральні механізми регуляції дихання в мозку, що призводить до зміни чутливості хеморецепторів і порушення регуляції вентиляції [15]. Інший механізм вентиляційної відповіді пов'язаний з дофаміном, оскільки він є нейротрансмітером між хеморецепторними клітинами та синокаротидними волокнами [16]. В умовах гіпоксії збільшується його вивільнення з хеморецепторних клітин, внаслідок чого посилюється імпульсація у симпатичних волокнах та дихальному центрі [16]. Хронічний стрес може приводити до послаблення синаптичного зв'язку та порушення передачі сигналу [17]. Можливо, описані механізми і зумовлюють зниження вентиляційної реакції на гіпоксію у жінок, які перебували у стані ХСВ.

Реакція гемодинаміки на дозовану гіпоксію. Як відомо, зміни таких параметрів серцево-судинної системи як ЧСС та АТ використовуються для оцінки стресової реакції організму. Аналіз отриманих результатів показав, що за умов дихання повітрям значення ЧСС і АТ не відрізнялися у жінок, які піддавалися та не піддавалися впливу ХСВ (рисунок). За умов дихання гіпоксичною газовою сумішшю у обстежених обох груп ці показники зростали. Проте їх зміни у відповідь на дозовану гіпоксію були більші у жінок, які перебували в стані ХСВ порівняно

з групою осіб без ХСВ. Так, у відповідь на гіпоксію у жінок у стані ХСВ порівняно з обстеженими без ХСВ зсуви ЧСС становили $12,8 \pm 1,8 \text{ хв}^{-1}$ щодо $6,4 \pm 1,5 \text{ хв}^{-1}$, а зсуви систолічного АТ – становили $11,6 \pm 1,5 \text{ мм рт. ст.}$ щодо $4,8 \pm 0,9 \text{ мм рт. ст.}$ ($P < 0,05$).

Збільшення ЧСС та АТ у відповідь на гіпоксію пов'язано зі зростанням вмісту гормонів надниркових залоз у крові та відображає компенсаторну реакцію організму; відбувається централізація гемодинаміки. Фізіологічний сенс такого процесу спрямований на забезпечення кровопостачання життєво значимих органів (серця, головного мозку). Але при певних умовах (при надмірній або тривалій реакції) це може привести до значного зниження кровотоку та порушення кисневого забезпечення на периферії. Тому надмірну реакцію з боку ЧСС та АТ у відповідь на гіпоксію у жінок, які перебували під впливом ХСВ, можна розглядати як економічно не вигідну для організму. Надмірна реакція гемодинаміки при гіпоксії у жінок, які перебували в стані ХСВ, свідчить про напруженість функціонування та стресову готовність симпатoadреналової системи. Крім того, надмірна реакція АТ може бути пов'язана з підвищенням тону периферичних судин, що є характерним для хронічного стресу [2].



Зміна числа серцевих скорочень (а) та систолічного артеріального тиску (б) під час гіпоксичної проби у жінок, які не перебували (1) або перебували (2) в стані хронічного стресу, пов'язаного з війною. * $P < 0,05$ з відповідними показниками жінок, які не перебували в стані ХСВ

ВИСНОВКИ

1. У жінок, котрі перебували в стані ХСВ, змінюється реакція організму на гіпоксію; зменшується компенсаторне зростання легеневої вентиляції, але збільшується приріст показників гемодинаміки.

2. У жінок у стані ХСВ змінюється патерн дихання у відповідь на гіпоксію. Це проявляється тим, що вентиляція зростає переважно внаслідок збільшення частоти дихання, а не дихального об'єму, що економічно не вигідно для організму.

3. У жінок у стані ХСВ при дозованій гіпоксичній пробі більш істотно знижується сатурація крові, що свідчить про зниження стійкості організму до впливу гіпоксії.

Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» «Дослідити вплив на організм посттравматичного стресу, пов'язаного з війною, у людей різного віку та обґрунтувати методи корекції зумовлених ним порушень» (державний реєстраційний № 0123U100700). Установою, що фінансує дослідження є НАМН України.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**E.O. Asanov, V.B. Shatilo, I.A. Dyba,
I.A. Antonyuk-Shcheglova, S.S. Naskalova,
O.V. Bondarenko**

RESPONSE TO CONTROLLED HYPOXIA IN WOMEN EXPERIENCING WAR-RELATED CHRONIC STRESS

*Dmytro F. Chebotarov Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: eoasanov@ukr.net*

Military stress has a traumatic effect on mental and physical health, and disrupts the adaptive capabilities of the body,

in particular, its ability to adequately respond to hypoxia. However, the specifics of the reaction of the cardiorespiratory system to dosed hypoxia in individuals who experiencing war-related chronic stress (WRCS) have not yet been elucidated. The peculiarities of the reaction of the cardiorespiratory system to dosed hypoxia in women experiencing WRCS were clarified. It was shown that during breathing of atmospheric air, the blood saturation level, lung ventilation indicators, and hemodynamics did not differ significantly between women exposed to WRCS and those not exposed to it. However, during a controlled hypoxic test (breathing a gas mixture with 12% oxygen for 20 min), women experiencing WRCS experienced a more significant decrease in blood saturation, indicating a lower tolerance to hypoxia. This is also evidenced by a reduced lung ventilation response to controlled hypoxia in the WRCS group, where the increase in ventilation primarily occurred due to an elevation in breathing rate rather than tidal volume. At the same time, the hemodynamic response to hypoxia in women with WRCS was characterized by a more substantial increase in heart rate and systolic arterial pressure. Thus, it was established that in women who were in the state of HCV, the body's resistance to the effects of hypoxia decreases. At the same time, in conditions of hypoxia, the nature of their breathing changes, and the compensatory growth of pulmonary ventilation decreases, but the growth of hemodynamic indicators increases.

Key words: chronic war-related stress; hypoxia; blood saturation; lung ventilation; hemodynamics.

REFERENCES

1. Bustamante-Sánchez Á, Tornero-Aguilera JF, Fernández-Elías VE, Hormeño-Holgado AJ, Dalamitros AA, Clemente-Suárez VJ. Effect of stress on autonomic and cardiovascular systems in military population: a systematic review. *Cardiol Res Pract.* 2020 Aug 11;2020:7986249.
2. Edmondson D, von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatr.* 2017 Apr;4(4):320-9.
3. Levine AB, Levine LM, Levine TB. Posttraumatic stress disorder and cardiometabolic disease. *Cardiology.* 2014;127(1):1-19.
4. Ross JA, Van Bockstaele EJ. The role of catecholamines in modulating responses to stress: Sex-specific patterns, implications, and therapeutic potential for post-traumatic stress disorder and opiate withdrawal. *Eur J Neurosci.* 2020 Jul;52(1):2429-65.
5. Dzhaliylova D, Makarova O. Differences in tolerance to hypoxia: Physiological, biochemical, and molecular-biological characteristics. *Biomedicines.* 2020 Oct 18;8(10):428.
6. Asanov EO, Dyba IA, AsanovaSO, Holubova JI, Belikova MV. Hypoxia resistance among the aged patients with chronic obstructive lung disease: possibilities of using hypoxic trains. *Age Longev.* 2020;1:11-7.
7. Lang M, Bilo G, Caravita S, Parati G. Presión arterial y altitud: respuestas fisiológicas y manejo clínico [Blood

- pressure and high altitude: physiological response and clinical management]. Medwave (Spanish). 2021 May 13;21(4):e8194.
8. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: A consensus statement from the EXPERT working group. Sports Med. 2018 Aug;48(8):1781-97.
 9. Havalko AV, Asanov EO, Shatilo VB. Response of some indicators of the respiratory system to dosed hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance. Age Longev. 2022;3(1):27-31.
 10. Agaev NA, Kokun OM, Pishko IO, Lozinska NS, Ostapchuk VV, Tkachenko VV. Collection of methods for diagnosing negative mental states of military personnel: Methodical manual. K.: NDC of the State Department of the ZSU. 2016.
 11. Ding FS, Cheng X, Zhao T, Zhao YQ, Zhang GB, Wu HT, Zhu LL, Wu KW. Intermittent hypoxic preconditioning relieves fear and anxiety behavior in post-traumatic stress model mice. Sheng Li Xue Bao. 2019 Aug 25;71(4):537-46.
 12. Eve DJ, Steele MR, Sanberg PR, Borlongan CV. Hyperbaric oxygen therapy as a potential treatment for post-traumatic stress disorder associated with traumatic brain injury. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 Oct 20;12:2689-705.
 13. Peruzzolo TL, Pinto JV, Roza TH, Shintani AO, Anzolin AP, Gnielka V, Kohmann AM, Marin AS, Lorenzon VR, Brunoni AR, Kapczinski F, Passos IC. Inflammatory and oxidative stress markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatr. 2022 Aug;27(8):3150-63.
 14. Iturriaga R, Alcayaga J, Chappleau MW, Somers VK. Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. Physiol Rev. 2021 Jul 1;101(3):1177-235.
 15. Gupta MA. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder. Int Rev Psychiatr. 2013 Feb;25(1):86-99.
 16. Zajac D, Stasinska A, Pokorski M. Oleic derivatives of dopamine and respiration. Adv Exp Med Biol. 2018;1023:37-46.
 17. Woo E, Sansing LH, Arnsten AFT, Datta D. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: Architectural and molecular changes. Chronic Stress (Thousand Oaks). 2021 Aug 29;5:24705470211029254.

*Матеріал надійшов
до редакції 14.07.2023*