

+Gz УБРЗАЊЕ КАО ДИНАМИЧКИ СТРЕС

Јанићијевић Худомал С.¹, Арсић-Комљеновић Г.², Микић Д.³, Кенић Ј.⁴

¹Институт за фармакологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²ВМШ "Милутин Миланковић" Београд,

³Клиника за инфективне и тропске болести ВМА Београд;

⁴представништво-Richter Geder Београд.

+Gz ACCELERATION AS DINAMIC STRESS

Јанићијевић Худомал С.¹, Арсић-Комљеновић Г.², Микић Д.³, Кенић Ј.⁴

¹Institute of pharmacology, Medical faculty, Pristina, Kosovska Mitrovica

²VMŠ "Milutin Milanković" Beograd

³Military Medical Academy, Clinic for Tropic and Infective Diseases

⁴co Richter Geder Belgrade

SUMMARY

+Gz acceleration is unique dynamic stress to organism. Development of this occurrence depends not only to magnitude of acceleration but to onset rate and duration too. The most of former researches pointed to +Gz stress as significant stress to basic physiological mechanisms like cardiovascular and respiratory system. The new study was to examine responses of neuroendocrine and immune system to +Gz stress.

Keywords: +Gz acceleration, rat, immune response, cytokines, IFN- γ , IL-4.

САЖЕТАК

Позитивно +Gz убрзање представља јединствен динамички стрес за организам. У настанку ове појаве значајну улогу има не само величина убрзања већ и интензитет прираста, и трајање убрзања. Досадашња истраживања су указивала на +Gz убрзање, као значајан стрес за основне физиолошке механизме, пре свега за кардиоваскуларни и респираторни систем. Новија истраживања дала су одговоре у реакцијама неуроендокриног и имунског система на +Gz убрзање.

Кључне речи: Убрзање, Цитокини, Иmunски одговор.

УВОД

Милиони година еволуције човека, уз помоћ адаптационих механизма стварале су и припремале човека анатомски и физиолошки за живот на земљи а не за висине и летење.

После првог напуштања сигурног земљиног тла, прво балоном (Jean Francois Pilatre de Rozier) 15. октобра 1783. године, а затим првим летењем "машином тежом од ваздуха", којом је управљао Орвил Рајт (Orville Wright), 17. децембра 1903. године, жеље за освајањем висине су остварене. Велико одушевљење помућено је сазнањем, да је "висина" негостољубива а летење, колико лепа, толико опасна и небезбедна професија (1).

Први летови балоном мотивисали су Пол Бер-а (Paul Bert) "оца ваздухопловне медицине" да почне да се бави висином као радном средином "балонера" и њеним утицајем на организам летача. Луј Блерио (Louis Bleriot) је 1922. године написао "није отпорност матери-

јала та која одређује границу акробатских могућности вештачке птице, него је то управо физиолошка отпорност човека, који је њен мозак".

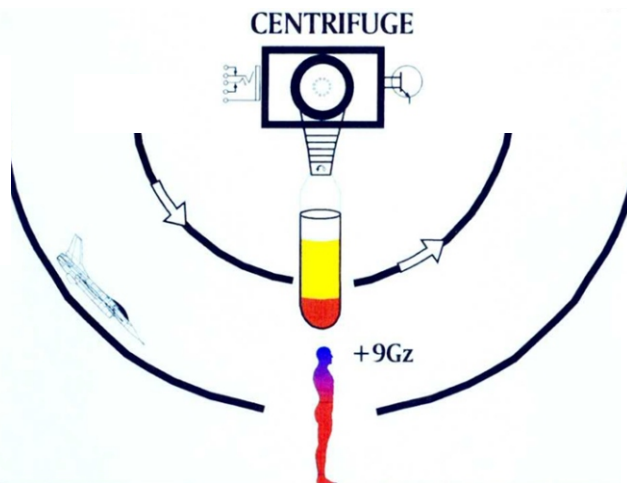
Тражење аргумената, о стресогеној природи летења је пред науку поставило велики број питања. Између осталог како летење као професија, а посебно фактор "убрзање", као динамички стрес делује на организам пилота?

Висина је била први екофизиолошки фактор летења, који се почео проучавати још у 19. веку. Логично је било да се она као медицински проблем прва и реши. Данас, захваљујући заштитној висинској летачкој опреми, човек може да се упути ка високом и далеком пространству космоса.

Екофизиолошки фактор летења, који је уочен тек на почетку 20. века, као озбиљан проблем био је "динамички фактор летења" - убрзање. Динамички фактор одређује више елемената, а са развојем ваздухопловне технологије и појавом летелица нових генерација, стварају се све сложенији динамички услови за летаче.

Радијално убрзање је убрзање које је створено променом правца кретања без промене брзине. Таква убрзања настају када се мења путања летења у извођењу разних маневара у току летења. Ово убрзање се најчешће назива „позитивно Gz или +Gz убрзање“, које је екофизиолошки фактор неодвојив од летења. Проузрокује специфичне одговоре организма на специфичне надражаје физичке силе која делује на организам летача у ваздухоплову, по његовој вертикалној (уздужној) оси.

Утицај убрзања на организам човека проучава се у динамичким симулаторима услова летења. То су *центрифуге*. Тридесетих година прошлог века уводе се у рад прве центрифуге, у којима су вршена испитивања и проучавања утицаја убрзања на организам човека. Касније су у том циљу конструисане посебне центрифуге у којима се може ефикасно одредити интензитет, прираст и трајање најчешћег оптерећења у борбеном ваздухопловству тзв. +Gz убрзања (слика 1.)



Слика 1. - Принцип коришћења хумане центрифуге.

Проналаском анти-G одела 1943. (2) и завршетком II светског рата настаје замишљање, јер је анти-G одело готово решило подношљивост +Gz убрзања на тадашњим авионима (3). Међутим, развојем авиона 3. и 4. генерације показало се да пилот иако је потпомогнут анти-G оделом, поново заостаје за могућностима машине. На крају треба истаћи и блиску перспективу примене центрифуге у космичком боравку, где за сада једино центрифуга може да обезбеди кондиционирање кардиоваскуларног и вестибуларног система током дужег излагања бестежинском стању.

Организам представља јединствен, специфичан, мултицелуларни, мултимолекулски, динамичан и високо организован систем који стално интерреагује са факторима животне средине, а у исто време представља и отворен термодинамички систем кроз који се врши стални проток и промет материје и трансформација енергије. Сви ти сложени процеси и интеракције су под контролом генома и фактора животне средине (4).

ПАТОФИЗИОЛОШКЕ И КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ ПОЗИТИВНОГ +Gz УБРЗАЊА

Радијално убрзање је јединствен стресогени фактор који доводи до промена у бројним органским системима, а од којих је **патофизиолошки** најзначајније смањење артеријског крвног притиска изнад срца са следственим смањењем перфузије крви у органима изнад тог нивоа од којих су најзначајнији за летење: мозак и око. У настанку ове појаве значајну улогу има не само величина убрзања већ и интензитет прираста (5).

Због исхемије мозга, као крајња последица долази до губитка свести (**engl. G Loss of Consciousness - G-LOC**). Губитак свести настаје онда када је величина или трајање промењеног убрзања веће од способности кардиоваскуларног система да одржи церебралну перфузију. Једном изазван G-LOC лакше се одржава (6). Посебно је то могуће код наглог пораста убрзања, тј. прираста у кратком временском периоду. Амплитуде прираста убрзања у садејству са вазалном синкопом доводе до губитка свести (7).

Обично губитку свести претходи **губитак вида** и то прво периферног а затим и централног, као последица исхемије мрежњаче ока. Прво долази до смањења, затим до губитка периферног вида, губитка централног вида, појаве конфузија и дезоријентације и на крају губитка свести. Губитак оријентације и дезоријентација су физиолошки симптоми између губитка периферног вида и губитка свести које пилот треба да правремено препозна (8).

Међутим, +Gz убрзање узрокујући промене у интраваскуларном и интракардијалним притисцима, као и промене на нивоу микро и макро циркулације, доводи до **хипоксије** и **аноксије** и у другим виталним органима. Због учесталог излагања пилота овом динамичком оптерећењу, током професионалне каријере, поремећаји у бројним органским системима могу се јавити и много година касније.

Убрзање доводи до прерасподеле крви у организму што **кардиоваскуларни систем** ставља у посебне услове рада. Типична реакција кардиоваскуларног система на +Gz оптерећење је **тахикардија**. Тахикардија је рефлексног порекла и компензаторска је реакција организма на смањење притиска у каротидном синусу (9). Чак и када притисак у аорти још није измењен, а смањује се хидростатски притисак у каротидном синусу, то смањење притиска у каротидном синусу је главни стимулус за непосредну рефлексну реакцију организма (10).

Laughlin и сарадници су истраживали вектор кардиографских промена код испитаника који су били изложени убрзањима од +3 до +7Gz и утврдили су промене QRS комплекса, карактеристичне за вертикалну ротацију срца и за хоризонталну ротацију супротну смеру кретања казаљке сата. Убрзање до +3Gz није доводило до значајних промена у висини T таласа. Код високих и енормно високих +Gz оптерећења (од +7 до +10Gz) је долазило до појаве негативних T таласа. Ови знаци хипоксије миокарда су се по правилу губили са смањењем +Gz оптерећења испод +3Gz (11). Уочене

промене R зупца и његово смањење су последица испрљивања миокарда, као последице промена ударног волумена (12).

Да се заиста ради о динамичком стресу говоре бројни литературни подаци. Према овим подацима велика +Gz убрзања (од +5Gz до +20Gz) проузрокују видљиве промене, на структурама срчаног мишића, едема миокардијалних и ендотелних ћелија као и до промена у самим ћелијским структурама. При томе излагања поновљеним али учесталим средњим и ниским оптерећењима до +5Gz, доводе до реверзибилних промена у ћелијама срчаног мишића испитиваних животиња (13).

На основу рендгенографског испитивања, редистрибуција крви се манифестује засенчењем доњих и просветљавањем горњих делова плућа. Једна од последица деловања убрзања на плућни паренхим су и промене у плућном капиларном крвотоку, које разумљиво утичу и на оксигенацију артеријске крви. Другим речима, настаје повећано „шантирање“ венске крви у плућима. При акутном излагању хипоксији јавља се као „одбрана“ продубљено и убрзано дисање. Крајњи ефекат је повећање минутне вентилације и боља оксигенација. Измене дисања су рефлексне природе. У регулацији учествују хеморецептори смештени у центру за дисање и периферним телашцима. Централни хеморецептори реагују на промене рН крви, која је одређена односом бикарбоната према угљеној киселини. Периферни хеморецептори локализовани на бифуркацији заједничке каротидне артерије (каротидна тела) и на луку аорте (аортна телашца), реагују на промене парцијалног притиска угљен-диоксида (pCO_2) и вредност рН (9). Дисање се не налази само под рефлексном већ и под кортикалном контролом, па је ова чињеница искористљена за повећање толеранције +Gz оптерећења применом „маневра дисања“. Посебним увежбаним начином дисања, при великим оптерећењима, добро утрениран пилот борбене авијације је у могућности да повећа подношљивост +Gz оптерећења (9).

Исхемија као најважнији фактор динамичког стреса, доводи до оксидативних оштећења ћелија, која се манифестује повећаном пероксидацијом липида мембрана, порастом у концентрацији оксидисаних протеина и консеквентно у значајним променама у транспорту и путевима трансдукције сигнала (4).

Екстрацелуларни извори реактивних врста кисеоника (ROS) створених током исхемије могу значајно оштетити спољну страну ендотелних ћелија крвних судова кардиоваскуларног система, а са друге стране, реперфузија, повратак на нормалну концентрацију кисеоника у крви, може због повећења инфлукса калцијума, пореметити унутар ћелије механизме регулације оксидо-редуктивног баланса, и на тај начин довести до интрацелуларног оштећења. (14).

Инфламација - нагомилавање полиморфонуклеарних леукоцита у лезији је праћено отпуштањем деривата ROS-а. Леукоцити поред генерисања ROS-а такође излучују екстрацелуларно лизозомалне ензиме који имају изразито цитотоксично дејство, на тај начин се даље поспешује ткивно оштећење и запаљенски процес (14).

Код испитиваних животиња биодинамички стрес изазван +7Gz убрзањем довео је до значајних промена параметара оксидативног стреса у јетри. Највећи укупни антиоксидативни потенцијал у јетри, одређен FRAP методом, имала је група животиња изложена тесту позитивног (+Gz) убрзања. (15)

УТИЦАЈ ПОЗИТИВНОГ +Gz УБРЗАЊА НА НЕУРОЕНДОКРИНИ И ИМУНСКИ ОДГОВОР

Sely је 1952. године рекао да стресори делују на организам преко централног нервног система, неуроендокриним механизмима (16). Најважнија последица ефекта стреса је активација неуроендокрине осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда и активација система ренин-ангиотензин. Типични неуроендокрини одговор обухвата иницијално, унутар секунде: повећање секреције катехоламина (адреналина и нор-адреналина) из симпатичког нервног система и медуле надбубрега, ослобађање CRH и вазопресина из парвоцелуларних неурона у портну циркулацију, повећање секреције окситоцина из неурохипофизе и касније секрецију АСТН из хипофизе (17). Овај одговор, такође обухвата смањење секреције гонадотропина и повећање секреције пролактина и хормона раста из предњег режња хипофизе, повећање секреције ренина из бубрега и панкреасну секрецију глукагона. Неколико минута касније повећава се ниво глукокортикоида у плазми а инхибише секрецију стероида гонада. Ипак, глукокортикоидни пик се јавља између 30 минута и 1 часа након дејства стресора (18, 19).

У вишећелијском организму постоји функционална међузависност ћелија, ткива и органа те патолошко догађање у једној ћелији, ткиву или органу не остаје изоловано. Оштећење ћелија и ткива и следствено нарушавање хомеостазе активира ћелијске механизме чији је крајњи ефекат неутрализација штетних молекула и опоравак захваћених функција. (20). Према томе исход оштећења ћелије може да буде њен опоравак или њена смрт. Овако дихотомно постављање проблема представља крајње поједностављивање сложених догађања која се дешавају у ћелији. Смрт је могући исход оштећења ћелије (21).

Досадашња истраживања су показала да нагло +Gz убрзање, као снажан стресогени фактор летења, доводи до активације неуроендокриног система (22) и следственог пораста симпатио-адреналне активности (23, 24) повећања секреције ренина (25), вазопресина (26), кортикостероида и других хормона (22).

Вега између неуроендокриног и имунског система је позната више од 70 година. Ова два система међусобно комуницирају у оба смера путем бројних молекула посредника, као што су неуротрансмитери, хормони и цитокини (27, 28).

Упркос овим сазнањима, међусобне интеракције на молекулском нивоу су недовољно проучене и интезивно се истражују (29).

Откривени су интрацелуларни рецептори за глукокортикоиде и путеви преношења интрацелуларних сигнала. Када су у питању ефекти кортикостероида

на имунски систем, на првом месту треба истаћи блоkiraње транскрипције гена **IL-2**, убог чега длази до прекида у продукцији **IL-2**. Последица тога је смањена пролиферација лимфоцита. Два скорашња рада руских аутора показују да у пацова изложених +Gz убрзању, које је понављано у току 5 дана, долази до смањења пелуларности тимуса и митотског индекса тимоцита (30). Промене у тимусу су мање изражене када су животиње излагане више пута понављаним +Gz убрзањима мањег интензитета (+2Gz) (31).

Григоренко и сарадници (32) су у слезини пацова нашли смањење броја ћелија у Т зависним зонама као и изчезавање фоликула.

Григлеј и сарадници (33) су испитивали промене унутар субпопулације лимфоцита и периферној крви и лимфоидним органима мишева изложених хипергравитацији. Најзначајније промене су нађене у слезини и то 7. дана, које су се манифестовале смањењем броја и односа **CD3/CD8** Т лимфоцита и **B220 В** лимфоцита. Такође је постојала линеарна корелација између јачине убрзања и вредности појединих имунолошких маркера.

Неки од описаних имунолошких феномена се могу довести у везу са активацијом осовине хипоталамус-хипофиза-кора надбубрежне жлезде и следствене хиперсекреције глукокортикоидних хормона. Глукокортикоиди поседују најснажнију имуномодулаторну активност (34). Осим добро познатог антиинфламаторног својства које се заснива на инхибицији продукције проинфламаторних цитокина, продуката разградње фосфолипида, протеаза и метаболита кисеоника, ови хормони делују и на бројне функције Т лимфоцита укључујући индукцију апоптозе, смањење пролиферативне способности и смањење продукције **IL-2** и **IFN-γ**. За разлику од супресије ћелијског имунитета, глукокортикоиди повећавају секрецију имуноглобулина, трансформишућег фактора раста - β (**TGF- β**) и макрофагног инхибиторног фактора кога продукују макрофаги и Т лимфоцити. Такође поспешују диференцијацију **Th2** ћелија (27).

Катехоламини, слично глукокортикоидима, смањују број Т лимфоцита и природних ћелија убица (**NK** ћелије) у периферној циркулацији а повећавају продукцију имуноглобулина. Неки од хормона који се повећано излучују у току стреса имају супротно деловање од глукокортикоида и катехоламина. Тако на пример пролактин повећава пролиферацију Т лимфоцита, продукцију **IFN- γ** , експресију рецептора за **IL-2** и активира неке функције макрофага. Вазопресин повећава продукцију **IFN- γ** , а хормон раста активира макрофаге и поспешује продукцију **H₂O₂** (27).

+Gz убрзање је довело до повећања концентрације кортизола, повећања продукције **IL-10** у стимулираним културама лимфоцита периферне крви, смањењем концентрација **TSH**, тестостерона и пролактина у плазми, тромбоцитозе и леукоцитозе праћене неутрофилијом, лимфопенијом и еозинопенијом, смањења пролиферације лимфоцита периферне крви у присуству митогена (**PMA** и **RHA**), смањења продукције **INF- γ** , **TNF- α** и **IL-6**, смањења концентрације **IL-8** у плазми. (35)

ЗАКЉУЧАК

Радијално убрзање је јединствен стресогени фактор који доводи до промена у бројним органским системима. Патофизиолошки +Gz убрзање проузрокује видљиве промене, на структурама срчаног мишића, едема миокардијалних и ендотелних ћелија и доводи до промена у самим ћелијским структурама.

Као динамички стрес +Gz убрзање проузрокује неуроендокрини одговор који се манифестује повећаном секрецијом кортикостероида и доводи до промена у имунском систему, који се манифестује и супресијом имунолошког одговора. Кортикостероиди посебно глукокортикоиди су већ дуго година познати као снажни антиинфламаторни и имуносупресиви хормони.

У зависности од учесталости излагања +Gz убрзању, његовој јачини и прирасту убрзања у јединици времена, промене могу бити реверзибилне и иреверзибилне природе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benford RJ. The heritage of aviation medicine - an annotated directory of early artefacts. Alexandria, VA: Aerospace Medical Association, 1979.
2. Brook WH. The development of the Australian anti-G suit. *Aviat. Space Environ. Med.* 1990; 61:176-82.
3. Burton, R.R., and W.F. MacKenzie. Joint Committee on Aviation Pathology: II. Heart pathology associated with exposure to high sustained +Gz. *Aviat. Space Environ. Med.* 1975; 46(10): 1251-1253.
4. Kanazir, Snežana B. Pajović i Marija B. Radojić. Molekularni mehanizmi stresom indukovanih oboljenja kardiovaskularnog sistema. SANU: posebna izdanja: Knjiga 3, odeljenje hemijskih i bioloških nauka, Beograd. 2004.
5. Roy L. De Hart: *Fundamentals of Aerospace Medicine*, Lea & Febiger 2003.
6. Ryoo HC, Sun HH, Shender BS, Hrebien L. Consciousness monitoring using near-infrared spectroscopy (NIRS) during high +Gz exposures *Med. Eng. Phys.* 2004; 26(9): 745-53.
7. Zawadzka- Bartzak E, Kopka L. Tilt-table testing as a predictor of +Gz tolerance *Indian J Med. Sci.* 2005; 59(11): 471-9.
8. Benni PB, Li JK, Chen B, Cammarota J, Amory DW. Correlation of NIRS determined cerebral oxygenation with severity of pilot +Gz acceleration symptoms. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 530: 381-389.
9. Witt W., Laughlin M.N., Burns J.W. Alteration in cardiac rate and rhythm in miniature swine during simulated arterial combat manoeuvre +Gz stress. *Aviat. Space Environ. Med.* 1980; 51:10: 1114-1118.
10. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. McGraw-Hill, Izd. Savremena administracija Beograd. 2005; 520-521.
11. Laughlin H.M., Whinerry J.F., Strom J.A., Crosgrave D.J., Fitzpatrick E.I., Keiser H.N and Whitaker R. N., Frank Jr. Ort. Vectorcardiograms in humans during and after exposure to +Gz acceleration stress. *Aviat. Space Environ. Med* 1982: 50: 653-660.
12. Whinnery, J.E. Motivational analysis of human volunteers for centrifuge acceleration research. *Aviat. Space Environ. Med.* 1982; 53(10): 1017-1020.
13. Dowell A.R, Shropshire S, Gally M.Mc. Ventilation and pulmonary gas exchange during headward +G gradient acceleration. *Aerospace Med.* 1968; 39: 926-934.

14. Čolić, M., Gašić, S., Vasilijić, S., Pejanović, V., Jandrić, D., Medić-Mijačević, L.J., Rakić, L.J.: A nucleoside analogue, 7-thia-8-oxoguanosine stimulates proliferation of thymocytes in vitro. *Immunol Lett.* 1999; 69: 293-300.
15. Kenić J.: Uticaj alkohola i ekstrakta (*Melittis melissophyllum*) na razvoj oksidativnog stresa u jetri pacova izloženih biodinamičkom stresu pozitivnog Gz ubrzanja - magistarski rad, Medicinski fakultet u Prištini, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici. 2007.
16. Selye H. The evolution of the stress concept. *Am. Scient.* 1973; 61:692-699.
17. Van den Berghe G.: The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. *Bes Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2001; 15(4): 405-419.
18. Sapolsky, R.M., Romero, L.M., Munck, A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 2000a; 21, 55-89.
19. Sapolsky, R.M. Stress hormones: good and bad. *Neurobiol. Dis.* 2000b; 7:540-542.
20. Spužić I. Molekulske osnove oštećenja, reparacije i smrti ćelije. *Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd* 1998:1-4.
21. Bumbaširević V., Đuričić B.: Molekulske osnove oštećenja, reparacije i smrti ćelije. *Srpska akademija nauka i umetnosti, Medicinska akademija Srpskog lekarskog društva, Beograd.* 1998: str. 5-24.
22. Mills FJ, Marks V. Human endocrine response to acceleration stress. *Aviat. Space Environ. Med.* 1985;53:537-40.
23. Krahenbuhl GS, Marett JR, King NW. Catecholamine exertion in T-37 flight training. *Aviat.Space Environ. Med.* 1977;48: 405-8.
24. Kaciuba-Uscilko H, Smoravinski J, Nazar K, Adrijan J, Greenleaf JE. Catecholamine responses to environmental stressors in trained and untrained men after 3-day bed rest. *Aviat. Space Environ. Med.* 2003;74:928-36.
25. Rogge JD, Fasola AF, Martz BL. Periferal venouse rennin levels during +Gz acceleration. *Aerosp. Med.* 1967;38:1024-8.
26. Keil LC, Ellis S. Plasma vasopressin and rennin activity in women exposed to bed rest and +Gz acceleration. *J Appl. Physiol.* 1976;40:911-4.
27. Petrovski N. Towards a unified of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol. Cell Biol.* 2001;79:350-7.
28. Eskandari F, Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *Ann. NY Acad Sci.* 2002;966:20-7.
29. Turrin NP, Rivest S. Unraveling the molecular details involved in the intimate link between the immune and neuroendocrine system. *Exp. Biol. Med.(Maywood)* 2004; 229:996-1006.
30. Erofeeva LM, Krasnov IB, Sapin MR. Structural and function of the thymus during adaptation of rats to hypergravitation. *Bull.Exp. Biol.Med.* 2003:135:219
31. Erofeeva LM, Krasnov IB, Sapin MR. Changes in the rat thymus cytoarchitectonics during repeated exposure to hypergravitation. *Bull.Exp. Biol.Med.* 2005:140:218-21.
32. Grigorenko DF, Krasnov IB, Sapin MR. Structural and functional organisation of the spleen lymphoid tissue after exposure to hypergravitation. *Morfologija* 2003; 123:60-4.
33. Gridley DS, Pecaui MJ, Green LM, Nelson GA. Hypergravity-induced immunomodulation in a rodent model: lymphocytes and lymphoid organs. *J. Gravit. Physiol.* 2002;9:15-27.
34. Jafarian-Teherani M, Sternberg EM. Neuroendocrine-immune modulation of autoimmune-inflammatory diseases. *Front Horm Res.* 2002; 29:69-82
35. Arsić-Komljenović G.: Uticaj pozitivnog Gz ubrzanja na neuroendokrini i imunski odgovor-doktorska disertacija VMA 2007.