

УДК 574.24:597

## ИОННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТРЕССЕ: СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Запруднова Р.А., Гарина Д.В.

ФГБУН Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН,  
п. Борок, e-mail: darina@ibiw.ru

Изучали изменение концентрации ионов натрия, калия, кальция и магния в плазме крови у пресноводных рыб при стрессе, вызываемом различными по качеству и количеству стрессорами. Главное внимание уделяли натриемии. Основная часть опытов проводилась на взрослом леще (*Abramis brama* L.) Рыбинского водохранилища. Концентрацию катионов в плазме крови определяли на фотометрах "Flapho-4" и "AAS-1". При слабом стрессе (т.е. действии несильных и непродолжительных стрессоров) разного качества уровень натриемии изменялся в сторону повышения концентрационных градиентов на клеточной мембране (эустресс, или физиологический стресс). При действии сильных и/или продолжительных стрессоров разного качества уровень натриемии изменялся в сторону уменьшения концентрационных градиентов на клеточной мембране (дистресс, или патологический стресс). При остром летальном стрессе гипонатриемия была максимальной, при хроническом летальном – минимальной, при подостром летальном стрессе наблюдали промежуточные значения гипонатриемии. При сильном остром обратимом стрессе гипонатриемия могла быть достаточно высокой. Отмечена также гипокалиемия, гипомagneмия и гиперкальциемия под действием несильных непродолжительных нагрузок и гиперкалиемия, гипермагнемия и гипокальциемия – при действии сильных острых стрессоров. Анализ материала по млекопитающим позволяет сделать заключение о сходстве механизмов адаптации у рыб и высших позвоночных. В настоящей работе впервые проведен анализ состояния системы водно-солевого равновесия животных при стрессе с позиции ведущей роли ионных концентрационных градиентов на мембране клеток в энергетике организма. Высказывается мнение о существовании у животных двух разных стратегий адаптации в нормальных и экстремальных условиях (или в зависимости от интенсивности действия стрессора): активной и пассивной, состоящих соответственно в повышении или снижении энергетике организма. Предполагается, что гипонатриемия, сопровождающая многие болезни у людей (главным образом болезни адаптации), является неспецифической реакцией и служит показателем сниженной энергетике организма. Уровень натрия во внутренней среде организма предлагается для диагностики стрессового состояния животных.

**Ключевые слова:** рыбы, млекопитающие, концентрация ионов натрия, калия, кальция, магния в плазме крови, энергия организма, эустресс и дистресс

## IONIC REGULATION IN ANIMALS AND HUMANS UNDER STRESS: COMPARATIVE ASPECTS

Запруднова Р.А., Гарина Д.В.

*Papanin Institute for Biology of Inland Waters RAS, Borok, e-mail: darina@ibiw.ru*

Changes in the concentration of sodium, potassium, calcium and magnesium ions in the blood plasma of freshwater fish under stress caused by stressors of different quality and quantity were studied. The main attention was paid to sodium. The main part of the experiments was carried out on adult bream (*Abramis brama* L.) from the Rybinsk Reservoir. The concentration of cations in blood plasma was determined on Flapho-4 and AAS-1 photometers. Under mild stress (i.e., the action of mild and short stressors) of different quality, the level of sodium changed in the direction of increasing concentration gradients on the cell membrane (eustress or physiological stress). Under the action of strong and/or prolonged stressors of different quality, the level of sodium changed towards a decrease in concentration gradients on the cell membrane (distress or pathological stress). Hyponatremia was maximal in acute lethal stress, minimal in chronic lethal stress, and intermediate values of hyponatremia were observed in subacute lethal stress. With severe acute reversible stress, hyponatremia could be quite high. Hypokalemia, hypomagnesemia and hypercalcemia under the influence of mild short-term stressors and hyperkalemia, hypermagnesemia and hypocalcemia under the action of strong acute stressors were also showed. An analysis of the material on mammals allows us to conclude that the mechanisms of adaptation in fish and higher vertebrates are similar. In the present work, for the first time, an analysis of the state of the system of water-salt balance in animals under stress was carried out from the standpoint of the leading role of ion concentration gradients on the cell membrane in the energy of the body. An opinion is expressed that animals have two different adaptation strategies under normal and extreme conditions (or depending on the intensity of the stressor): active and passive, consisting, respectively, in increasing or decreasing the energy of the body. It is assumed that hyponatremia, which accompanies many diseases in humans (mainly adaptation diseases), is a nonspecific reaction and serves as an indicator of reduced body energy. The level of sodium in the internal environment of the body is proposed for diagnosing the stress state of animals.

**Keywords:** fish, mammals, concentration of sodium, potassium, calcium, magnesium ions in blood plasma, body energy, eustress and distress

Проблема стресса у человека встает особенно остро в связи с ухудшением экологической обстановки, утратой стабильности и усилением напряженности в обществе как результат локальных войн, терроризма, вынужденной миграции, эпидемий. Кроме

того, значительная часть населения находится в напряжении и в обычной жизни из-за высоких социальных, психоэмоциональных нагрузок, интоксикаций, болезней и пр.

Для определения состояния стресса у людей ионные показатели не применяют-

ся. Чаще всего используется уровень кортизола в крови, но также концентрация общего белка в сыворотке крови, астроцит-специфического белка S100b, глюкозы, активность аминотрансминаз и концентрация конечных продуктов метаболизма [1, 2]. У рыб диагностика состояния стресса по показателям водно-солевого равновесия крайне редка: если и встречается в работах уровень натриемии, то он выбирается в комплексе с другими параметрами, без учета его самостоятельной значимости для организма [3, 4]. Наиболее интенсивные исследования влияния стрессоров на ионные параметры у рыб проводились в 1970–1980-е гг. Информация была неоднородной, порой противоречивой и недостаточной: основная часть сведений по указанному вопросу основана на результатах изучения ответных реакций рыб на сильные и непродолжительные стрессоры. Не было создано обобщающего произведения, охватывающего широкий диапазон стрессовых состояний рыб, а предлагаемые в некоторых работах ионные критерии благополучия организма при стрессе не получили распространения и со временем исчезли из употребления. К тому же в них практически отсутствовал анализ уровня натриемии. Несмотря на активное изучение физиолого-биохимических процессов у рыб при стрессе в настоящее время [5–7], ионные показатели сыворотки (плазмы) крови рыб не используются для идентификации стресса. Нет информации по этому вопросу и для других, в том числе высших, позвоночных животных.

Длительный период времени в медицине за норму принимали широкий диапазон изменения концентрации натрия во внутренней среде организма человека: 130–150 ммоль/л. Фактически нормой называли не пределы границ физиологических колебаний этого показателя у здоровых лиц, а указывали границы величин при состояниях, совместимых с жизнью. Ситуация стала меняться сравнительно недавно: к норме теперь относят более узкий диапазон натриемии: 135–145 ммоль/л. При этом гипонатриемия (<135 ммоль/л) у людей встречается чаще, чем гипернатриемия (>145 ммоль/л). Диапазоны колебаний калиемии, кальциемии и магниемии у человека, судя по различным литературным источникам, в среднем составляли соответственно 3–5, 2–3 и 0,5–1 ммоль/л. У рыб значения указанных показателей представлены в результатах настоящего исследования.

В настоящей работе изучали изменения концентрации катионов натрия, калия, кальция и магния во внутренней среде у пресноводных рыб при различных стрессовых

состояниях, обращая основное внимание на уровень натриемии. Кроме того, основываясь на литературных данных, анализировали закономерности изменения ионного состава внутренней среды при действии неблагоприятных факторов у млекопитающих, отмечая их сходство с таковыми у рыб.

### Материалы и методы исследования

Основным объектом исследования служил половозрелый и близкий к половозрелости лещ (*Abramis brama* L.) Рыбинского водохранилища. Отдельные опыты выполняли на взрослых особях щуки (*Esox lucius* L.), плотвы (*Rutilus rutilus* L.) и синца (*Abramis ballerus* L.) из того же водоема. Эксперименты проводили в летний период года при температуре воды 17–20°C при остром, подостром и хроническом стрессе с летальным исходом, а также остром обратимом стрессе разной силы и длительности. Слабый стресс рассматривали как эустресс (физиологический стресс), различные типы сильного стресса – как дистресс (патологический стресс). За норму принимали состояние рыб сразу после кратковременной (не более 15 мин) поимки из естественной среды. Слабый стресс создавали помещением акклиматизированных рыб в ограниченный объем воды (соотношение массы тела и воды 1:20) с непрерывной аэрацией (рис. 1). Сильный обратимый острый стресс получали при кратковременной поимке рыб из естественной среды с последующей транспортировкой в лабораторию в течение 1,5–2 ч в ограниченном объеме воды (рис. 2, А; 3, А; 4, А (2–4); 5, А), резким изменением температуры на 18°C (рис. 4, А (1)). Острый летальный стресс продолжительностью от 5 до 12 ч создавали комплексным действием нескольких сильных факторов: отлов, транспортировка в ограниченном объеме воды со снижающимся содержанием кислорода (до 2,5 мг/л) и повышающейся температурой (до 25°C) (рис. 2, Б; 3, Б; 4, Б (2–4); 5, Б), применением всех этих факторов на акклиматизированных рыбах (рис. 4, Б (1)). Подострый стресс с летальным исходом продолжительностью 5–18 сут вызывали достаточно сильными стрессорами, к которым рыба не могла приспособиться: посттравматическими эффектами длительного траления и жесткой транспортировки (рис. 2, В; 3, В; 4, В (2–3)), содержанием рыб в садках (рис. 4, В (1)). Хронический летальный стресс продолжительностью 1–3 мес. создавали содержанием рыб в лабораторных условиях с повышенным фоном световых и шумовых раздражителей (рис. 2, Г; 3, Г; 4, Г (2–3); 5, В) и в неблагоприятных условиях прудов эксперимен-

тальной базы: высокая плотность посадки рыб в мелких прудах (рис. 4, Г (1)). Каждая экспериментальная точка представлена для леща 11–24 особями, для других видов рыб – 5–9 особями.

Концентрацию катионов натрия и калия в плазме крови анализировали на пламенном фотометре Flarho-4, а кальция и магния – на фотометре AAS-1, фирмы Carl Zeiss (Jena, Германия). В работе представлены средние значения концентрации ионов и стандартная ошибка средней  $\bar{x} \pm SE$ . Проверку на нормальность распределения в выборках проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Установлено, что все выборки имеют нормальное распределение. Достоверность различий оценивали по t-критерию.

### Результаты исследования и их обсуждение

При слабом стрессе (т.е. в ответ на действие стрессоров, которые относятся к несильным и непродолжительным) у пресноводных рыб наблюдали гипернатриемию в пределах 10% по сравнению с нормой (рис. 1, А). Самые большие изменения в составе внутренней среды, но направленные в противоположную сторону, наблюдали при очень сильном остром летальном стрессе: потери натрия могли составлять 50% (рис. 2, Б; 4, Б). При хроническом стрессе с летальным исходом уровень гипонатриемии в среднем составлял 10%, иногда чуть

выше (рис. 2, Г; 4, Г). При подостром стрессе с летальным исходом гипонатриемия достигает 20% (рис. 2, В; 4, В). При остром обратимом стрессе гипонатриемия могла колебаться в зависимости от силы стрессора от 1 до 30% (рис. 2, А; 4, А).

Во время слабого стресса (т.е. при несильных непродолжительных нагрузках) наблюдали гипокалиемию (70–90%) (рис. 1, А), а гиперкалиемию во всех остальных случаях при остром стрессе. Так, при действии сильных стрессоров, в особенности при летальном стрессе, изменения достигали, соответственно, 100–400% (рис. 3, А, Б; 4, А, Б). Однако перед гибелью рыб при хроническом и подостром стрессе уровень калиемии близок к норме (рис. 3, В, Г; 4, В, Г).

При слабом стрессе (т.е. при действии несильных, непродолжительных стрессоров) уровень кальциемии увеличивается до 15–30% и более (рис. 1, Б). При сильных нагрузках, напротив, наблюдали снижение до 30% и более, при этом – особенно сильное при летальном стрессе (рис. 5, А, Б). Уровень магниемии в отличие от кальция при непродолжительных и слабых воздействиях, напротив, уменьшается примерно на 10% (рис. 1, Б), а при достаточно сильном остром обратимом стрессе – наблюдали повышение до 20% и более (рис. 5, А). При хроническом стрессе практически нет изменений в концентрации двухвалентных ионов в плазме крови (рис. 5, В).

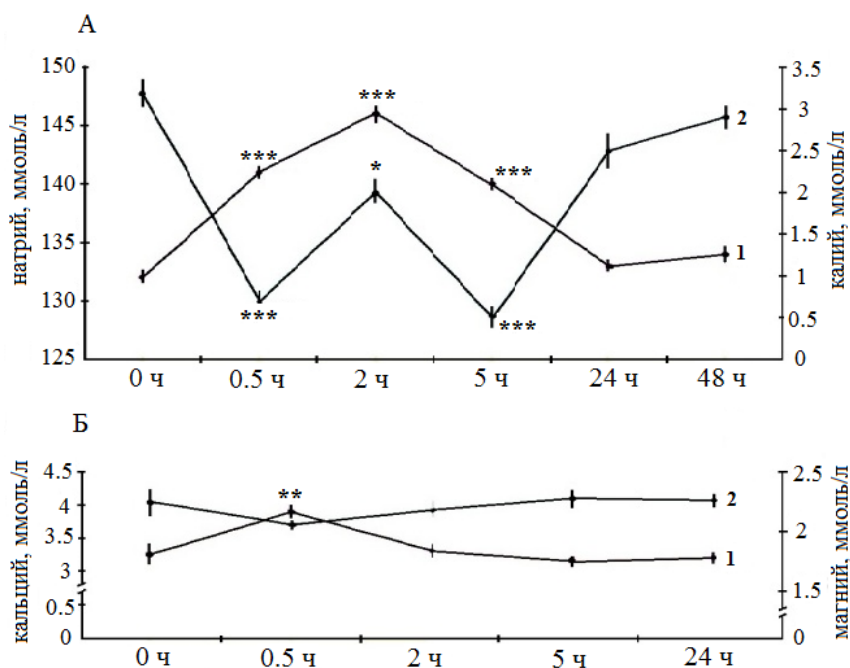


Рис. 1. Динамика концентрации натрия (1А), калия (2А), кальция (1Б) и магния (2Б) в плазме крови леща при эустрессе (физиологическом стрессе), ммоль/л; \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  – по сравнению с нормой

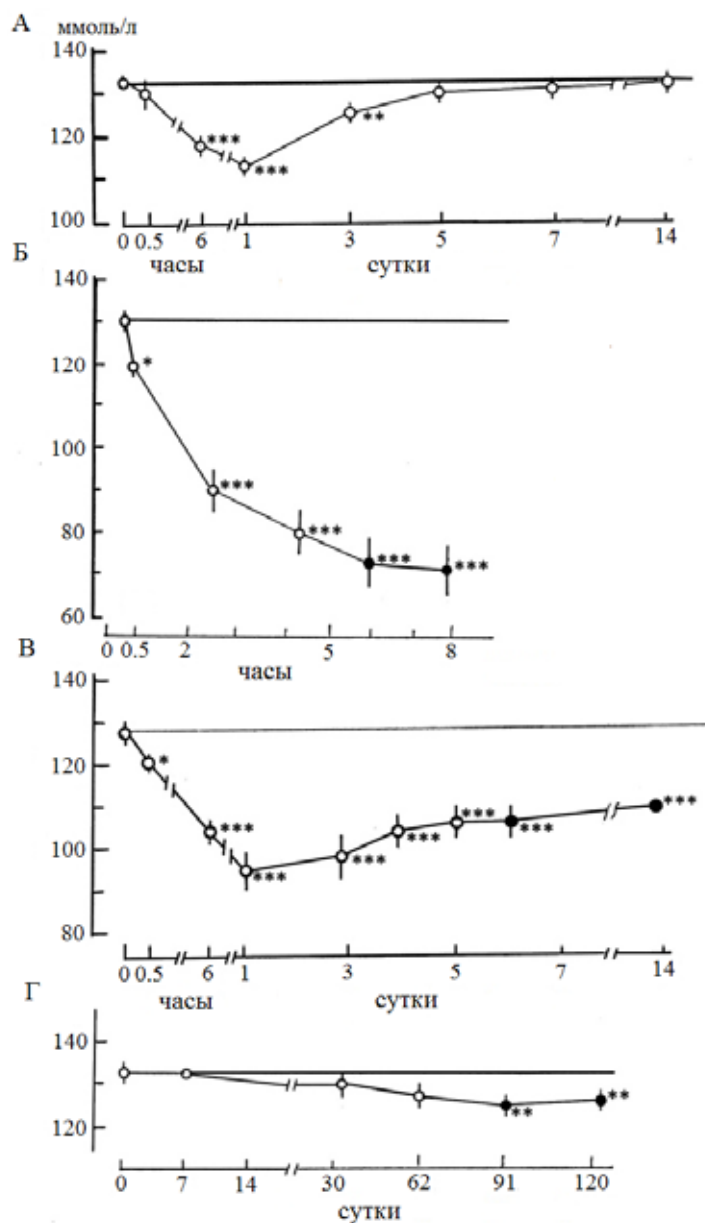


Рис. 2. Динамика концентрации натрия в плазме крови леща при дистрессе (патологическом стрессе), ммоль/л:

А – острый обратимый стресс (продолжительность 1,5–2 ч); Б – острый летальный стресс; В – подострый летальный стресс; Г – хронический летальный стресс.

По оси абсцисс (Б–Г) – время действия стрессора; темные кружочки – предгибельное состояние.  
\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$  – по сравнению с нормой

Выявлены общие механизмы адаптации в системе водно-солевого равновесия пресноводных рыб, связанные с количеством (силой и продолжительностью) стрессора. Стрессоры также различались по качеству. Однако характер их действия, как показано в данной работе, зависел от интенсивности воздействия: при несильном непродолжительном – наблюдали изменения в сторону повышения концентрационных градиентов на мембране клеток (гипернатриемия, ги-

перкальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия – эустресс), при сильном – в сторону снижения (гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипермагниемия – дистресс). Причем гипонатриемия наблюдалась во всех неблагоприятных условиях, т.е. также и при хроническом и подостром стрессе (тоже дистресс). Однако перед гибелью рыб при подостром и хроническом стрессе близки к норме уровни калиемии, кальциемии и магниемии.

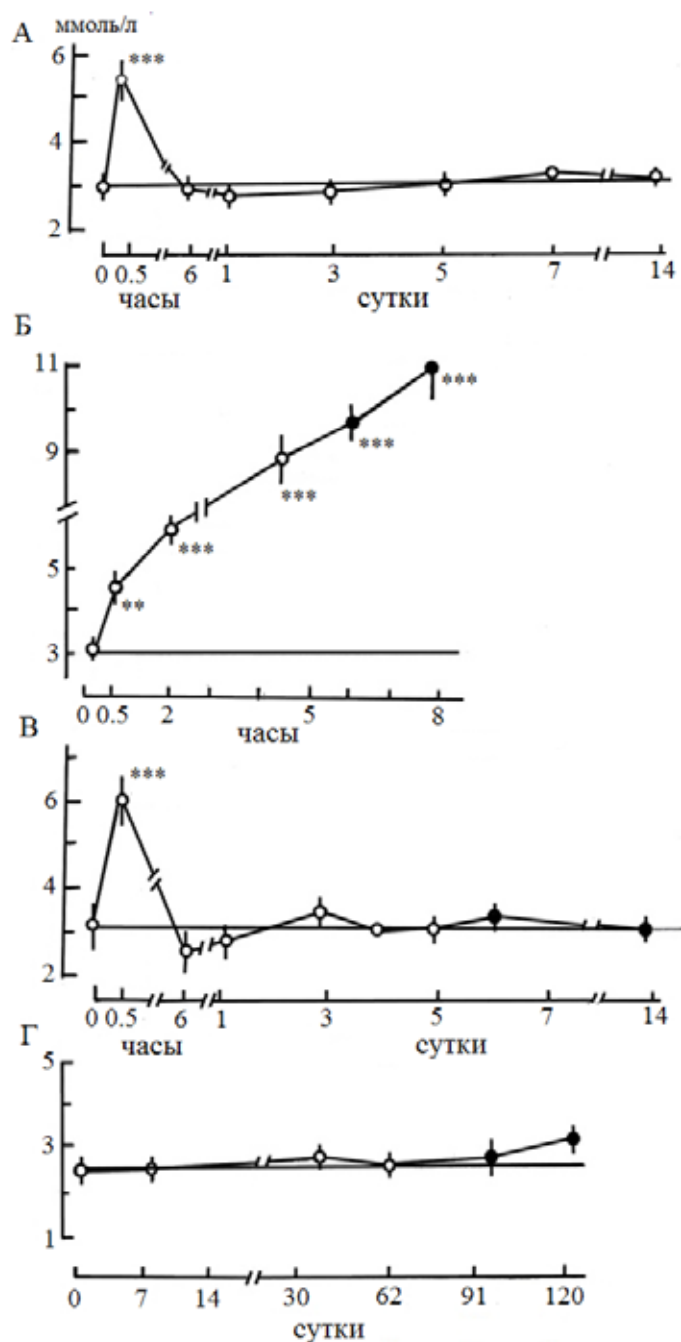


Рис. 3. Динамика концентрации калия в плазме крови леца при дистрессе (патологическом стрессе), ммоль/л. Остальные обозначения как на рис. 2. \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$  – по сравнению с нормой

Таким образом, гипонатриемию можно считать самым выраженным и надежным ионным показателем неблагополучия организма. Многие другие биохимические показатели также заметно меняются при острострессорных нагрузках, слабо или совсем не отвечая на подострый и хронический стресс (например, глюкоза, катехоламины и др.).

Ранее нами показано [8], что при нересте изменения ионного состава плазмы крови сходны с теми, что наблюдали при слабом стрессе, т.е. при действии слабых непродолжительных стрессоров, а после нереста – с изменениями при длительных стрессорных воздействиях

Функции ионов в организме многообразны. Укажем лишь на те из них, которые связаны с клеточной мембраной.

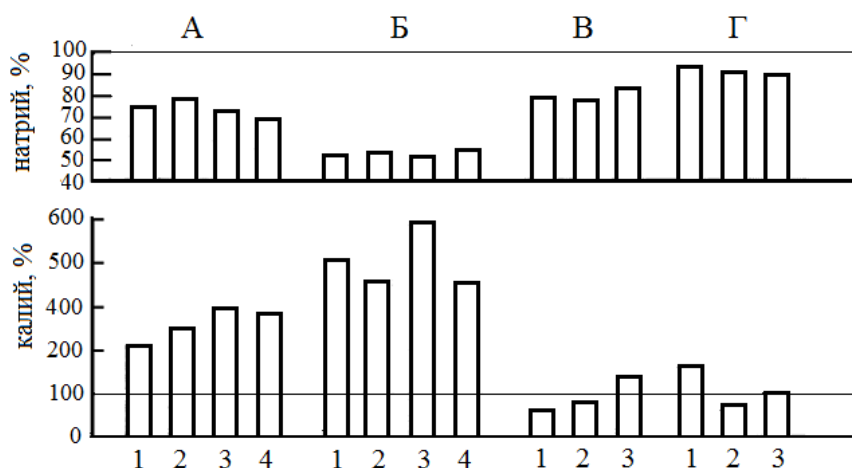


Рис. 4. Концентрация натрия и калия в плазме крови некоторых рыб при дистрессе (патологическом стрессе), ммоль/л:

A – острый обратимый стресс продолжительностью 1,5–2 ч; Б – острый летальный стресс; В – подострый летальный стресс; Г – хронический летальный стресс (Б–Г – значения показателя перед гибелью рыб). 1, 2, 3, 4 – лец, плотва, щука и синец соответственно

В медицине в первую очередь подчеркивается важная (главная) роль концентрации натрия в сыворотке (плазме) крови в поддержании осмоляльности жидкостей внутренней среды, околоклеточной среды и в конечном итоге в волюморегуляции каждой клетки. В настоящей работе впервые проведен анализ состояния системы водно-солевого равновесия животных при стрессе с позиции ведущей роли ионных концентрационных градиентов или мембранного потенциала в энергетике организма. Широко известна роль натрий-зависимых систем котранспорта в обеспечении потребности клетки различными веществами. В связи с близостью концентрации ионов в мышечной ткани у различных видов рыб [9] можно говорить о значительной зависимости концентрационного (и электрохимического) градиента по натрию на мембране скелетной мышцы от уровня натриемии. Для других клеток (тканей) уровень натриемии также может играть такую же значительную роль. Применительно к концентрационным градиентам на мембране клеток существует понятие вторичного активного транспорта. Работа натриевого насоса обеспечивает большинство транспортных функций клеток (от эпителиальных, хрящевых, мозговых и других), которые реализуются не за счет потребления непосредственно энергии АТФ, а за счет энергии ионных градиентов или мембранного потенциала. Явления возбуждения и торможения, а также основные поляризационные процессы на мембране клеток главным образом счи-

таются зависимыми от ионов калия. Двухвалентные катионы кальция и магния также участвуют в балансе электролитов, транспорте ионов, проницаемости мембран, нервно-мышечной возбудимости.

Сказанное позволяет предположить, что поддержание постоянства ионного состава внутренней среды организма (главным образом натрия) есть в значительной степени поддержание энергетики организма, т.е. один из важнейших и, может быть, первоочередных механизмов сохранения жизни в напряженных (стрессовых) условиях. Таким образом, можно говорить об ионных концентрационных градиентах на мембране клеток как о резервуарах свободной энергии для различных физиологических процессов и как о механизме поддержания устойчивой неравновесности организма рыб.

Для функциональной системы в организме рыб при слабом стрессе, т.е. при незначительных непродолжительных нагрузках и перед нерестом, характерны повышенные ионные концентрационные градиенты на мембране клеток и тканей. Функциональным системам во всех остальных стрессовых ситуациях свойственны сниженные концентрационные градиенты. При остром стрессе с летальным исходом, когда наблюдается максимальный ионный дисбаланс и минимальная продолжительность жизни, формируется самая неэффективная функциональная система. Функциональная система при хроническом стрессе обладает большими адаптивными возможностями

в связи с минимальным ионным дисбалансом и большой продолжительностью жизни рыб. При подостром стрессе по величине ионного дисбаланса и продолжительности жизни рыб функциональную систему можно отнести к промежуточной между вышеуказанными. При сильном остром обратимом стрессе наблюдали значительно выраженные уровни гипонатриемии, гипокальциемии, гиперкалиемии и гипермагниемии.

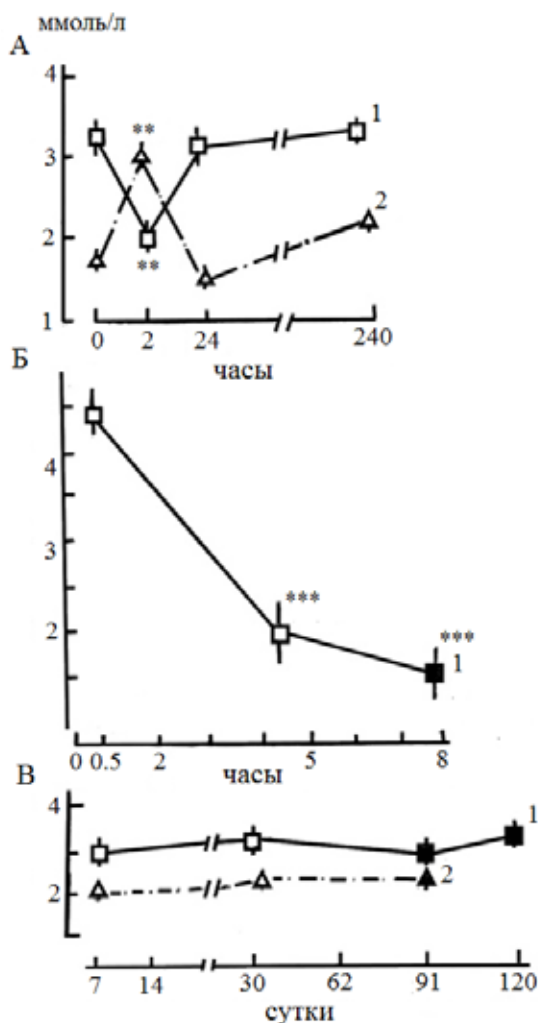


Рис. 5. Динамика концентрации кальция (1) и магния (2) в плазме крови леца при дистрессе (патологическом стрессе), ммоль/л:

А – острый обратимый стресс (продолжительность 1,5–2 ч);

Б – острый летальный стресс;

В – хронический летальный стресс.

По оси абсцисс: Б–В – время действия стрессора; темные кружочки – предгибельное состояние.

\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – по сравнению с нормой

Таким образом, в нормальных и экстремальных условиях пресноводные рыбы используют две разные стратегии адаптации или две разные защитные реакции: актив-

ную и пассивную, состоящие соответственно в повышении уровня неравновесности (энергетики) и снижении уровня неравновесности (или, следовательно, энергии или повышении конформности) организма. Первую стратегию адаптации можно отнести к гиперполяризационному торможению, а вторую – к деполяризационному. Прогрессивное развитие организма и наиболее полная реализация его функций обеспечивается первой стратегией адаптации. Избыточные анаболические процессы и повышение устойчивости к воздействию неблагоприятных факторов, вероятно, и обеспечиваются энергией увеличенных ионных концентрационных градиентов на мембране клеток и тканей. Сохранение жизни в экстремальных условиях гарантирует вторая стратегия адаптации. При хроническом стрессе наблюдается минимизация энергозатрат: за счет снижения концентрационных градиентов и ослабления ионотранспортных потоков. Мы полагаем, что эти процессы играют значительную роль в метаболической депрессии. Только перед гибелью рыб можно наблюдать большие потери калия и аммония. Быстрое и значительное уменьшение ионных градиентов по натрию (когда потери калия и аммония еще невелики), т.е. использование больших количеств энергии, при сильном остром стрессе обеспечивают выживание рыб. При подостром стрессе наблюдали сильные катаболические процессы, так как в условиях заметно заниженных концентрационных градиентов по натрию происходили большие потери калия и аммония. Таким образом, повышение конформности организма, как эволюционно более древняя приспособительная реакция, может включаться лишь в чрезвычайных обстоятельствах. В нормальных условиях реализуются эволюционно более молодые механизмы адаптации, которые обеспечивают необходимый уровень энергетики (неравновесности) организма.

Концентрация ионов в других тканях также меняется по-разному, если используются стрессоры разной силы и длительности. Например, при действии слабых и непродолжительных воздействий концентрация калия и натрия в мышцах, основном ионном депо, увеличивается, а при влиянии сильных – уменьшается [10]. Изменение концентрации ионов в эритроцитах главным образом связано с их дыхательной функцией. Эритроцитарный магний в условиях слабого стресса может рассматриваться как один из молекулярных механизмов, обеспечивающих уменьшение поглощения организмом кислорода и, следовательно, усиления анаболизма и увеличения роста



и развития животных [11]. Предложенная в данной работе концепция о двух стратегиях адаптации у рыб в нормальных и экстремальных условиях согласуется с положениями теории эустресса и дистресса Селье, или стресса физиологического и патологического Аршавского [12].

На основании проведенных результатов исследования и предложенной концепции двух защитных реакций в нормальных и экстремальных условиях предлагаются основные принципы диагностики рыб в природной и искусственной среде обитания по ионным показателям. Снижение ионных концентрационных градиентов на мембране клеток и тканей необходимо рассматривать как показатель той или иной степени неблагополучия (патологии), увеличение концентрационных градиентов – как предвестник возможной патологии в условиях продолжающегося ухудшения условий жизни (например, стресса). Нарушение самого тонкого уровня биологической организации – колебательного режима служит первым признаком начинающейся патологии в организме. Переход через фазу гиперкомпенсации (стимуляции) к фазе редукции (депрессии) – общая закономерность в ответной реакции биологических систем разного уровня организации на возрастающий стимул или непрекращающееся его действие в прежней интенсивности. Состояние ареактивности занимает промежуточное положение между фазами гиперкомпенсации и редукции. При этом, как уже указывалось, уровень натриемии является самым надежным показателем состояния организма из четырех основных катионов. К числу наиболее характерных признаков активной защитной реакции (физиологического стресса, или эустресса) относится гипернатриемия, а к пассивной (патологическому стрессу, или дистрессу) – гипонатриемия. При оценке уровня натриемии необходимо учитывать не только амплитуду, но и временной фактор. Важно определять степень устойчивости во времени гипонатриемии при диагностике собственно (настоящей) патологии, для того, чтобы исключить кратковременную (обратимую) гипонатриемию при остром стрессе. Достоинство этого показателя заключается еще в низкой вариабельности и некоторой латентности (задержке изменений) в организме. Другие три иона менее, чем ионы натрия, подходят для целей диагностики организма. При подостром и хроническом стрессе их значения близки к норме. Уровни калиемии, кальциемии и магниемии неплохо могут служить в качестве дополнительных критериев для определения острострессового состояния животных.

Анализ литературной информации о состоянии системы водно-солевого равновесия у млекопитающих (главным образом человека) в стрессовых условиях и при болезнях, а также количества нагрузки, испытываемой объектом исследования, позволяет сделать заключение о сходстве механизмов адаптации при стрессе у рыб и высших позвоночных: при действии несильных непродолжительных нагрузок отклонения в системе водно-солевого равновесия направлены в сторону повышения концентрационных градиентов на мембране клеток, при сильных или длительных – снижения. Наиболее показательна в этом плане работа индийских исследователей, проведенная на крысах в условиях высотной гипоксии. Авторами установлено, что подъем животных на 2–5 тысяч метров над уровнем моря приводил к гипернатриемии, затем на высоте 7,5 тысяч метров наблюдали отсутствие реакции на воздействие, при дальнейшем подъеме до 10,5 тысяч метров – гипонатриемию и гибель животных [13]. В качестве основной причины, вызывающей изменения в содержании ионов в тканях, авторы называют острую гипоксию. В этом и другом аналогичных более ранних исследованиях не делается попыток установления общих механизмов адаптации. Авторы указанной работы [13] представили также литературную информацию о результатах изучения влияния высотной гипоксии на содержание ионов натрия и калия в тканях крыс, собак и людей-добровольцев, проведенных советскими и зарубежными учеными в 1930–1960-е гг. Анализ этих литературных сведений позволяет заключить, что они подтверждают нашу концепцию двух стратегий адаптации у животных в нормальных и экстремальных условиях: т.е. в зависимости от силы стрессоров (величины гипоксии или высоты над уровнем моря, а также времени экспозиции) характер ответной реакции мог протекать по типу гиперкомпенсации или редукции, возможно также отсутствие изменений (состояние ареактивности), в том числе уже и по причине восстановления функций при многочасовых наблюдениях.

Наиболее многочисленны исследования ионорегуляции на людях в экстремальных ситуациях – работы отечественных и американских авторов на космонавтах (астронавтах) во время полетов. При этом исследователи в качестве главного (нарушающего) фактора рассматривают невосможность и не делают заключений об общих механизмах адаптации [14, 15]. В общих чертах, установленные авторами закономерности изменений в системе водно-солевого



равновесия при полетах в космос у людей соответствуют выявленной нами зависимости характера и величины ответной реакции у рыб от количества (силы) стрессора и исходного функционального состояния организма. Наиболее часто после продолжительных полетов у космонавтов наблюдали гипокалиемию и гиперкальциемию. В ряде случаев обнаруживались также гипернатриемия и повышение осмолярности крови. То есть все это «симптомы» физиологического стресса. Обычно гипернатриемия и гиперкальциемия отмечались только в течение самых первых дней пребывания на Земле. Однако гипокалиемия через неделю усиливалась и достигала 50%. Для нас очевидно, что в условиях гиперполяризационного торможения происходят мощные восстановительные (анаболические) процессы у похудевших в результате полета космонавтов (в частности, констатировано уменьшение в объеме бедер). Однако сразу после взлета (при переходе к невесомости) наблюдалась гипонатриемия (т.е. сдвиги по типу патологического стресса). Небольшая гипонатриемия (1,5%) отмечена после приземления при кратковременных полетах. Можно предположить, что снижение концентрации натрия в плазме крови могло быть более выраженным, если бы накануне приземления космонавты не получали пищу, обогащенную хлоридом натрия. Кроме того, при полетах и в результате полетов возрастала индивидуальная вариабельность исследуемых показателей. Например, после приземления коэффициент вариации концентрации натрия в плазме крови возрастал в 2 раза. Индивидуальные различия в реакциях на экстремальные условия полетов были столь высоки, что в ряде случаев у членов одного экипажа изменялась не только величина, но и направленность ответной реакции. То есть у одних индивидуумов сдвиги в системе водно-солевого равновесия протекали в большей степени по типу физиологического стресса, а у других – просматривалась явная тенденция в изменении ряда показателей в сторону патологизации. По сообщениям средств массовой информации примерно двадцатилетней давности у одного из космонавтов во время полета случился инфаркт миокарда. Это заболевание Селье относил к идиопатическим или плюрокаузальным, т.е. вызываемым неспецифическими (стрессовыми) раздражителями. К ним он относил также рак, артроз, остеохондроз, инсульт и др. Иначе такие заболевания называются болезнями адаптации. То есть в условиях очень сильных нагрузок (космических полетов) оказалось возможным разделять

людей на основании величины и направленности ионных изменений по степени стрессоустойчивости (состояния здоровья). У космонавтов во время полетов и после приземления отмечен высокий уровень альдостерона в крови и большие потери калия из организма, т.е. характерные признаки стресса. В этом видна общая реакция на сильный стрессор, связанная с интенсивным катаболизмом мышечных белков. В результате длительных полетов наблюдали также вымывание кальция из костей, потери магния, фосфора и ряда других ионов, т.е. такой же отрицательный баланс ионов, который имеет место при действии сильных стрессоров и болезнях, на что ранее указывал еще Селье.

В последние годы обнаружена связь гипонатриемии с целым рядом болезней: сердечной недостаточностью [16, 17], циррозом печени [18, 19], почечной недостаточностью [20, 21], раком [22, 23], алкоголизмом [24], а также возрастом [25]. Гипонатриемия отмечена у пациентов в послеоперационный период [26]. Таким образом, в основном гипонатриемия наблюдалась при болезнях адаптации. О связи гипонатриемии с болезнями адаптации, особенно с сердечной недостаточностью, циррозом печени и онкогенезом, существует много работ (в несколько раз больше, чем представлено здесь), но в настоящей статье в силу ограниченности ее объема не могут быть приведены многие ссылки. Установлена более высокая смертность и длительность пребывания в стационаре у пациентов с гипонатриемией, чем с нормонатриемией. В работе А.В. Кутиной с соавт. [27], содержащей ссылки более чем на 450 литературных источников, по собственным и литературным данным авторами предлагается значение нормальных уровней натриемии, калиемии, кальциемии и магниемии. Так, у здорового человека значения указанных ионов составляли соответственно  $141 \pm 2,3$ ;  $4,1 \pm 0,3$ ;  $2,39 \pm 0,13$ ;  $0,86 \pm 0,07$  ммоль/л. Хотя сами авторы не связывают изменение уровней ионов во внутренней среде со стрессом, однако из работы очевидно, что часто встречающаяся гипонатриемия у человека вызвана тем или иным стрессором либо болезнью. Например, авторы указывают, что гипонатриемия чаще развивается у детей, длительно находящихся на стационарном лечении, независимо от вида патологии и возраста, она может служить индикатором развития сепсиса, а также встречается у людей с тяжелой формой малярии. Редко регистрируемая авторами гипернатриемия обусловлена действием непродолжительного стрессора на здоровых тренированных людей.

Хотя в литературе встречается предложение об излечивании от гипонатриемии при различных болезнях, главным образом сердечно-сосудистой недостаточности и цирроза печени, с помощью применения блокаторов рецепторов в почках гормона вазопрессина (антидиуретического гомона) [28, 29]. Однако, как следует из настоящей работы, лечение от стресса и особенно ликвидация его причин (если это возможно) могут оказаться наиболее эффективными способами излечивания от гипонатриемии. Кроме того, сама болезнь может выступать в качестве эндогенного стрессора. На рыбах показано, что в начальный период болезни изменения концентрации ионов в тканях рыб направлены в сторону повышения концентрационных градиентов на мембране клеток (гиперкомпенсация), а на поздних стадиях заболевания – в сторону снижения (редукция), это относится как к заразным, так и незаразным болезням [10].

Изменения концентрации ионов в больших тканях (органах) при болезнях адаптации также происходят по типу редукции, т.е. в сторону уменьшения концентрационных градиентов на мембране клеток и тканей. Еще Селье наблюдал уменьшение концентрации калия и повышение натрия в сердечной мышце при инфаркте миокарда. В дальнейшем подобную динамику ионного состава сердечной мышцы, а также изменения по типу редукции внутренней среды при инфарктах наблюдали многие исследователи в мире. Авторами выявлена прямая зависимость между степенью поражения сердечной мышцы и снижением концентрационных градиентов по натрию и калию на мембране клеток. С улучшением клинического состояния больных наблюдалась нормализация ионного состава тканей. При онкогенезе ионный состав больных клеток также изменяется по типу редукции.

Однако при инсультах (ишемии мозга и кровоизлияния в мозг), также относящихся к болезням адаптации, регистрировали как гипонатриемию, так и (в более ранних работах) гипернатриемию [30–32]. Вероятно, в данном случае нужно говорить о специфических изменениях в системе водно-солевого обмена. Можно предположить, что при ишемии и кровоизлияниях в мозг нарушаются некоторые нервные структуры, связанные с гормональной регуляцией водно-солевого обмена (гипоталамус, гипофиз), например, недостаточно выделяется вазопрессин (антидиуретический гормон), и таким образом ослаблено действие гормона на соответствующие рецепторы почек. При депрессии также возможна гипернатриемия [33]. Вероятно, при этой болезни

недостаток влияния антидиуретического гормона на почечные структуры связан с избыточным влиянием его на соответствующие мозговые структуры.

Возникает вопрос, почему на высших позвоночных не была замечена зависимость характера ответной реакции системы водно-солевого равновесия от количества (силы и длительности) стрессора? Основных причин здесь, вероятно, две. Во-первых, в медицине и во всех областях биологии на высших позвоночных, т.е. прямо или косвенно связанных с медициной, по-прежнему в исследованиях приоритет остается за изучением специфического компонента ответной реакции (т.е. качества в ущерб количеству) и значительно меньше внимания уделяется изучению общих механизмов адаптации. В первую очередь указываются специфические причины недуга, обусловленные, например, избытком или недостатком действия гормонов, регулирующих водно-солевой баланс организма, а также нарушениями в потреблении воды и соли, как произвольными, так и непроизвольными. Вторая причина – это высокий уровень гомеостатирования у млекопитающих, что проявляется как в меньшем диапазоне отклонений содержания ионов от нормальных значений, так и в редко применяемой стратегии по типу редукции. Повышение гомеостатирования следует рассматривать как один из важнейших признаков прогрессивной эволюции системы водно-солевого равновесия. Другими словами, у водных низших позвоночных легче выявить зависимость изменений в системе водно-солевого равновесия от количества стрессора. Отклонения по типу редукции у рыб более обычны и часты, чем у высших позвоночных. Обратимая гипонатриемия при действии сильных стрессоров, как показано в данной работе, может составлять 30%. Такой же величины и большой длительности возможна обратимая гипонатриемия у рыб при гипобиизе в низких температурах воды. У млекопитающих даже при достаточно длительном действии сильного стрессора организм предпочитает поддерживать натриевый гомеостаз (поглощая и/или удерживая большие количества натрия) при больших потерях калия. Рассматриваемые выше ситуации при чрезмерных нагрузках в условия космических полетов представляют примеры небольшого отклонения натрия во внутренней среде от нормы по типу редукции. Лишь специфические изменения системы водно-солевого равновесия при различных болезнях (например, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, дефицит адренкортикотропного гормона и другие)

представляют более высокие отклонения концентрации натрия во внутренней среде (обычно до 15–16%) [27]. Гипонатриемия у высших позвоночных в острых летальных случаях меньше, чем у рыб [13].

В связи со сказанным вызывает удивление широкий диапазон колебания нормальных значений концентрации натрия в плазме крови у человека (130–150 ммоль/л), указываемый в различных справочниках на протяжении нескольких десятилетий. Вероятно, предлагаемый в настоящее время нормальный диапазон натриемии у человека также достаточно широк: 135 – 145 ммоль/л. Это тем более странно, что даже у рыб, относящихся к низшим позвоночным, нами обнаружен узкий диапазон нормальных значений натриемии: у леща, например, 130–133 ммоль/л в нормальных лабораторных условиях и в экологически чистых районах Рыбинского водохранилища. Даже небольшое ухудшение условий содержания рыб в лаборатории вызывало небольшую (2–4%) гипонатриемию, а у леща в экологически неблагоприятных районах могла наблюдаться как невысокая гипо- и гипернатриемия, так и нормонатриемия (состояние ареактивности) в зависимости от времени и интенсивности действия стрессора [10]. При значительном ухудшении экологической обстановки после большой промышленной катастрофы концентрация натрия в плазме крови леща могла снижаться до 80 ммоль/л [4]. Однако стоит признать, что и в исследованиях на людях уже появляются работы, где указывается более узкий диапазон нормальных значений натриемии. Так, концентрация натрия в плазме крови в 136 и 138 ммоль/л рассматривается как маркер смертности и риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых мужчин [25].

Еще со времен Селье была непонятна роль задержки натрия и воды в организме при стрессе, вызываемая увеличением в крови альдостерона и сопровождающаяся усилением воспалительных процессов в тканях и подъемом давления в крови. Как стало известно сравнительно недавно на человеке, альдостерон связан с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Адаптивное значение этих явлений может быть объяснено с позиции энергетической роли натриевого потенциала. Среди гормонов у рыб аналогичную альдостерону функцию по сохранению натрия в организме при стрессе выполняют действующие на жабрный эпителий пролактин и кортизол.

Результаты собственных исследований на рыбах и анализ литературного материала по состоянию системы водно-солевого равновесия у млекопитающих при стрессе и болезнях позволяет заключить, что под-

держание постоянства ионного состава внутренней среды (главным образом натрия) есть в значительной степени поддержание энергетики организма, т.е. один из важнейших и, может быть, первоочередных механизмов сохранения жизни в напряженных (стрессовых) условиях. Не отрицая существование специфических причин гипонатриемии, мы рассматриваем ее в большинстве случаев как системную реакцию, ибо она указывает на снижение энергетики организма. Особенно это очевидно при болезнях адаптации. Уровень натрия в плазме (сыворотке) крови может быть надежным показателем состояния организма.

### Заключение

Интенсивность действия стрессора любого качества определяет характер ионной регуляции в организме. При слабом стрессе (т.е. при действии несильных и непродолжительных стрессоров) происходит отклонение уровня натриемии в сторону повышения ионных концентрационных градиентов на клеточной мембране (гипернатриемия – эустресс, или физиологический стресс); при действии сильных и/или продолжительных стрессоров – происходит отклонение уровня натриемии в сторону понижения ионных концентрационных градиентов (гипонатриемия – дистресс, или патологический стресс). Концентрация ионов калия, кальция и магния во внутренней среде изменяется при остром стрессе по отношению к концентрационным градиентам на клеточной мембране также в зависимости от интенсивности воздействия, т.е., соответственно, гиперкалиемия, гипермагниемия и гипокальциемия при дистрессе и гипокалиемия, гипомагниемия и гиперкальциемия – при эустрессе. Судя по литературным данным, у высших позвоночных животных одинаковые с рыбами изменения ионного состава внутренней среды при стрессе. В настоящей работе впервые проведен анализ состояния системы водно-солевого равновесия животных при стрессе с позиции ведущей роли ионных концентрационных градиентов на мембране клеток в энергетике организма. Высказывается мнение о существовании у животных двух разных стратегий адаптации в нормальных и экстремальных условиях: активной и пассивной. Предполагается, что гипонатриемия, сопровождающая многие болезни у людей (главным образом болезни адаптации), является неспецифической реакцией организма и служит показателем сниженной энергетики организма. Уровень натрия во внутренней среде организма предлагается для диагностики стрессового состояния животных.

Список литературы

1. Dyomshina O.O., Koloda M.I., Ushakova G.O. Hepato- and hemato-protective properties of  $\alpha$ -ketoglutarate under the combined effect of water-immobilization and emotional stress. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018. Vol. 9. No. 4. P. 508–513. DOI:10.15421/021876.
2. Muraviova D.V., Buniatov M.R., Ushakova G.A. Calcium-binding protein, S100b, in the blood as a biochemical marker of the neurological state of men in warzones. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018. Vol. 9. No. 4. P. 529–534. DOI: 10.15421/021879.
3. Akbary P. Consideration of Blood Serum Biochemical Parameters of Yellow Fin Sea Bream (*Acanthopagrus latus* Houttuyn, 1782) and Orange-Spotted Grouper (*Epinephelus coioides* Hamilton, 1822). *Advances in Biological Chemistry*. 2014. No. 4. P. 407–413. DOI: 10.4236/abc.2014.46046.
4. Мартемьянов В.И. Оценка острого и хронического стресса у пресноводных рыб по показателям водно-солевого обмена // *Успехи современной биологии*. 2014. Т. 134. № 6. С. 573–581.
5. Faught E., Aluru N., Vijayan M.M. The Molecular Stress Response. *Biology of Stress in Fish: Fish Physiology*. 2016. Vol. 35. No. 4. P. 113–166. DOI: 10.1016/B978-0-12-802728-8.00004-7.
6. Rodnick K.J., Planas J.V. The Stress and Stress Mitigation Effects of Exercise: Cardiovascular, Metabolic, and Skeletal Muscle Adjustments. *Biology of Stress in Fish: Fish Physiology*. 2016. Vol. 35. No. 7. P. 251–294. DOI: 10.1016/B978-0-12-802728-8.00007-2.
7. Takei Y., Hwang P.-P. Homeostatic Responses to Osmotic Stress. *Biology of Stress in Fish: Fish Physiology*. 2016. Vol. 35. No. 6. P. 207–249. DOI: 10.1016/B978-0-12-802728-8.00006-0.
8. Запруднова Р.А., Мартемьянов В.И. Сезонные изменения концентрации катионов в плазме крови пресноводных рыб // *Вопросы ихтиологии*. 1988. Т. 28. № 4. С. 671–676.
9. Запруднова Р.А., Гарина Д.В. Уровень натриемии в адапционных процессах у окуна *Perca fluviatilis* L. // *Научное обозрение. Биологические науки*. 2022. № 3.
10. Запруднова Р.А. Оценка состояния волжских популяций леща *Abramis brama* по ионным показателям // *Труды ИБВВ РАН*. 2018. № 82 (85). С. 96–116. DOI: 10.24411/0320-3557-2018-10022.
11. Zaprudnova R.A. Change in magnesium concentration in erythrocytes in fish under stress. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018. Vol. 9. No. 3. P. 391–395. DOI: 10.15421/021858.
12. Schreck C.B., Tort L. The Concept of Stress in Fish. *Biology of Stress in Fish. Fish Physiology*. 2016. Vol. 35. No. 1. P. 1–34. DOI: 10.1016/B978-0-12-802728-8.00001-1.
13. Purshottam T., Ghosh N.C. Rattissue concentrations of Na<sup>+</sup> & K<sup>+</sup> under varying levels of acute hypoxic exposures. *Ind. J. Exp. Biol*. 1971. Vol. 9. P. 329–332.
14. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз и невесомость // *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1980. № 5. С. 3–10.
15. Григорьев А.И., Ларина И.М., Носков В.Б., Меншуткин В.В., Наточин Ю.В. Влияние непродолжительных и длительных космических полетов на некоторые биохимические и физико-химические параметры крови космонавтов // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 1996. № 1. С. 4–10.
16. Шечкохин Д.Ю., Козловская Н.Л., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л. Гипонатриемия как фактор риска кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности // *Клиническая нефрология*. 2013. Т. 9. № 1. С. 37–50.
17. Ali K., Workicho A., Gudina E.K. Hyponatremia in patients hospitalized with heart failure: a condition often overlooked in low-income settings. *International Journal of General Medicine*. 2016. No. 9. P. 267–273. DOI: 10.2147/IJGM.S110872.
18. Gerbes A.L., Gülberg V., Ginès P., Decaux G., Gross P., Gandjini H., Djian J., VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124. No. 4. P. 933–939. DOI: 10.1053/gast.2003.50143.
19. Ginès P., Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology*. 2008. Vol. 48. No. 3. P. 1002–1010. DOI: 10.1002/hep.22418.
20. Pérez-García R., Palomares I., Merello J.I., Ramos R., Maduell F., Molina M., Aljama P., Marcelli D, en representación del grupo ORD. Hyponatraemia, mortality and haemodialysis: An unexplained association. *Nefrología*. 2016. Vol. 36. No.1. P. 42–50. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.10.005.
21. Zhang R.S., Wang S., Zhang M., Cui L. Hyponatremia in patients with chronic kidney disease. *Hemodialysis International*. 2017. Vol. 21. No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1111/hdi.12447.
22. Castillo J.J., Glezerman I.G., Boklage S.H., Chiodo III J., Tidwell B.A., Lamerato L.E., Schulman K.L. The occurrence of hyponatremia and its importance as a prognostic factor in a cross-section of cancer patients. *BioMedCentral Cancer*. 2016. No. 16. P. 564. DOI: 10.1186/s12885-016-2610-9.
23. Workeneh B.T., Jhaveri K.D., Rondon-Berrios H. Hyponatremia in the cancer patient. *Kidney international*. 2020. Vol. 98. No. 4. P. 870–882. DOI: 10.1016/j.kint.
24. Liamis G.L., Milionis H.J., Rizos E.C., Siamopoulos K.C., Elisaf M.S. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol and Alcoholism*. 2000. Vol. 35. No. 6. P. 612–616. DOI: 10.1093/alcalc/35.6.612.
25. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L. and al. Mild hyponatremia, hypernatremia and incident cardiovascular disease and mortality in older men: A population-based cohort study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*. 2016. Vol. 26. No. 1. P. 12–19. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.07.008.
26. Leise M.D. & Findlay J.Y. Hyponatremia in the perioperative period: When and how to correct. *Clinical Levers Disease. A Multimedia Review Journal*. 2017. Vol. 9. No. 5. P. 111–114. DOI: 10.1002/cld.630.
27. Кутина А.В., Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Катионы в сыворотке крови человека. // *Успехи физиологических наук*. 2005. Т. 36. № 3. P. 3–32.
28. Sahay M. & Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian Journal Endocrinology Metabolism*. 2014. Vol. 18. No. 6. P. 760–71. DOI: 10.4103/2230-8210.141320.
29. De Vecchis R., Cantatrione C., Mazzei D. Vasopressin receptor antagonist in patients with chronic heart failure. *Herz*. 2017. Vol. 42. No. 5. P. 492–497. DOI: 10.1007/s00059-016-4482-9.
30. Виленский Б.С., Наточин Ю.В., Семенова Г.В., Сулима В.В. Снижение летальности при коррекции водно-солевого обмена в системе базисной терапии ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1998. № 10. С. 38–40.
31. Carcel C., Sato S., Zheng D., Heeley E., Arima H., Yang J., Wu G., Chen G., Zhang S., Delcourt C., Lavados P., Robinson T., Lindley R.I., Wang X., Chalmers J., Anderson C.S. Prognostic Significance of Hyponatremia in Acute Intracerebral Hemorrhage: Pooled Analysis of the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial Studies. *Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 44. No. 7. P. 1388–1394. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001628.
32. Murphy C.V. Intracerebral Hemorrhage: Please Pass the Salt. *Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 44. No. 7. P. 1443–1444. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001758.
33. Ozdemir O. Sodium and Depression: Hypothetical Associations. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2013. Vol. 23. No. 1. P. 107–112. DOI: 10.5455/bcp.20121112025839.
34. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Meinitzer A. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *European Heart Journal*. 2010. Vol. 31. No. 10. P. 1237–1247. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq019.