

УДК 612.06

В ПОИСКАХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СЛЕДА ЭФФЕКТОВ ПЕРЕКРЕСТНОЙ АДАПТАЦИИ: ПРОБЛЕМЫ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ

© 2021 г. О. С. Глазачев¹, *, С. Ю. Крыжановская¹, **

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

*E-mail: glazachev@mail.ru

**E-mail: svetlanakry@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2020 г.

После доработки 15.02.2021 г.

Принята к публикации 25.05.2021 г.

Направленное использование в медицине раздражителей внешней среды с целью повышения устойчивости организма вызывает дискуссии относительно безопасности и эффективности. Особенно это касается перекрестной адаптации. Хотя теоретические основы этого явления известны давно, доказательная база для таких методик в клинике недостаточна. Результаты лабораторных исследований вполне убедительно объясняют клеточные механизмы протекции разных режимов воздействий и демонстрируют формирование “структурных следов” адаптации. Но трансляция полученных данных в плоскость практического применения затруднительна по ряду причин, которые обсуждаются в данной статье. Однако, несмотря на сложности в регистрации объективных маркеров адаптации в организме человека, нельзя отрицать уже доказанное формирование позитивных сдвигов, вызванных кондиционированием, тренировками, акклиматизацией (гипоксическое кондиционирование, адаптация к гипертермии, физические нагрузки, естественная акклиматизация, электростимуляция и пр.). Изменения любой функции всегда имеют структурные основы, поэтому можно предположить, что происходящая на настоящем этапе регистрация наличия или отсутствия эффектов перекрестной адаптации необходима для их последующей корректной интерпретации.

Ключевые слова: перекрестная адаптация, перекрестная устойчивость, прекодиционирование, гипоксическое кондиционирование, физические тренировки, трансляционная физиология.

DOI: 10.31857/S0131164621050040

Под перекрестной адаптацией в физиологии понимают изменение устойчивости организма к одному стрессору при развитии адаптации к другому. Использование этого явления в медицине имеет большие перспективы, учитывая, что процессы, запускаемые однократным или повторяющимся влиянием какого-либо стрессорного фактора, позволяют повысить устойчивость организма человека к экстремальным условиям или непривычно сильным стрессорам, а также ослабить повреждающие последствия различных естественных факторов внешней среды в повседневной жизни [1–7]. Применяют различные режимы воздействий: акклиматизацию, тренировки, пре- и посткондиционирование [1], которые вызывают эффекты разной степени выраженности и продолжительности. Задача физиологии заключается в том, чтобы объяснить закономерности и механизмы формирования толерантности организма человека в динамике адаптивного процесса. Для ее решения используются в основном экспери-

ментальные методики. Однако трансляция результатов исследований прямых и перекрестных эффектов адаптации к различным факторам среды (высокие и низкие температуры, гипоксия, физические нагрузки, электрическая стимуляция и пр.) в плоскость прикладной физиологии, клинической, спортивной и профилактической медицины имеет существенные затруднения.

Трудности начинаются с неопределенностей в терминологии. Для описания происходящих изменений авторами используются разные термины: “перекрестные эффекты адаптации”, “перекрестная устойчивость”, “кросс-адаптация” (*cross-adaptation*), “кросс-толерантность” (*cross-tolerance*), “перенос тренированности”. Различия между ними неясны и выбор термина чаще зависит от традиций конкретной научной школы. Но и эти определения встречаются далеко не во всех работах, результаты которых свидетельствуют о наличии или отсутствии влияния адаптации к одному

раздражителю на устойчивость организма к другим видам экстремальных/субэкстремальных стимулов. Вероятно потому, что результаты не всегда соответствуют ожидаемым и не могут быть сразу правильно интерпретированы.

Более того, часть исследователей вообще скептически относятся к возможности применения методов адаптационной медицины. Одна из причин такого взгляда — существование как положительных, так и отрицательных адаптивных сдвигов [8]. Поэтому с точки зрения клинициста, перекрестная адаптация может быть включена, с одной стороны, в профилактические и реабилитационные программы, с другой — в патогенез различных заболеваний. Один и тот же стрессор, в зависимости от режима воздействия (интенсивность, продолжительность, кратность предъявления) может как стимулировать, так и понижать резистентность организма [1, 2, 8]. В публикации [3] авторы рассуждают на эту тему и подчеркивают необходимость учитывать изменение толерантности к новым условиям у здоровых и больных людей после изолированного или сочетанного воздействия разных стрессоров. Этот аспект имеет важнейшее значение при трансляции фундаментальных, лабораторных данных в область прикладных, клинических исследований, а также при разработке лечебно-профилактических технологий для пациентов, особенно имеющих коморбидную патологию.

Предметом сегодняшнего научного поиска является определение границы между физиологией и патологией, поскольку пока еще довольно трудно доказать наличие адаптивных эффектов “слабых” или кратковременно действующих стимулов, и безопасность применения “сильных” и/или длительных, что необходимо для определения стратегии применения стресс-индуцируемых перекрестных эффектов адаптации в терапевтических целях [2]. Обе эти задачи могут быть решены через сопоставление объективных “следов” адаптации, которые условно можно разделить на структурные (морфологические) и функциональные [4–7]. Первые проще обнаружить на клеточном и тканевом уровнях, а функциональные изменения чаще регистрируются в целостном организме, что уже предполагает наличие разночтений в сопоставлении полученных фактов и усложняет перенос данных из лаборатории в практику.

В данной работе обсуждаются имеющиеся на сегодняшний день сведения и научные факты, доказывающие возможность формирования защитных позитивных перекрестных эффектов адаптации, и сложности трансляции этих данных в сферу практического применения.

Молекулярно-клеточные основы перекрестных эффектов адаптации

Экспериментальные работы, использующие в качестве объекта исследования ткани организма, подвергавшегося различным стрессам на грани повреждающей интенсивности, либо культуры клеток, служат основой для понимания механизмов адаптационных процессов на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Известно, что любой повреждающий стимул способен вызвать изменения метаболизма клетки, ведущие к запуску процессов аутофагии и апоптоза. В то же время одни и те же метаболиты, например, активные формы кислорода (АФК), могут и активировать, и ингибировать аутофагию [9], при этом границы между оксидативным “эустрессом” и “дистрессом” определяются очень большим числом факторов [10]. Общность этих механизмов для разных раздражителей предполагает и общность механизмов защиты от них. Кроме того, развитие адаптивных процессов имеет сходную временную динамику при использовании различных по своей природе стимулов.

Чаще всего экспериментаторами моделируются острые, кратковременные воздействия, т.е. исследуются механизмы срочной или отсроченной (длительность развития от минут до нескольких часов) адаптации. Примером острого чрезмерного стрессового воздействия в жизни человека может быть оперативное вмешательство или эпизод ишемии с последующей реперфузией, связанный с кардиоваскулярной патологией. Известно, что уменьшить последствия такого события можно с помощью процедур пре- и пост-кондиционирования [11]. Само ишемическое или гипоксическое кондиционирование может рассматриваться в рамках индукции прямых эффектов адаптации, поскольку используется тот же стрессорный стимул, что и при развитии патологического процесса, но меньшей интенсивности. Если же в качестве кондиционирующих стимулов использовать другие, например, электростимуляцию ноцицепторов кожи [12] или термическое кондиционирование [5], то здесь речь пойдет уже о формировании перекрестной устойчивости. Срочный адаптивный эффект, вероятнее всего, реализуется рефлекторно, через автономную нервную систему, что подтверждает конвергенцию механизмов разных кондиционирующих факторов. В то же время данные о роли катехоламинов в кондиционировании носят противоречивый характер, что можно объяснить разной степенью активации симпатoadреналовой системы [13]. Медиаторами формирования срочных защитных эффектов считают брадикинин, аденозин, опиоидные пептиды, каннабиноиды, цитокины [5, 12, 13].

Молекулярные основы протекции клетки связаны с активацией многих ключевых ферментных

каскадов. В обзоре [13] обстоятельно показано, что все киназные каскады, запускаемые при ишемическом кондиционировании сердца, “сходятся” на митохондриях. “Конечные эффекторы” — белки, регулирующие состояние митохондриальных пор, ионных каналов и обменников, элементов цитоскелета и нексусов уже существуют в клетке. Это первичное, раннее “окно” протекции при кондиционировании формируется быстро и сохраняется не более трех часов. Появление второго “окна” и повышение эффективности при повторных воздействиях связывают со стимуляцией процессов транскрипции [5, 13–15]. Доказано, что стрессовые раздражители (гипоксия, ишемия, гипертермия, физическая нагрузка) активируют различные факторы, регулирующие синтез белка: NF-κB, MAPK, HIF, BDNF, VEGF и т.д. [5, 14–17], в том числе через индукцию АФК [17, 18]. Образующиеся белки влияют не только на митохондриальное окисление, аутофагию и апоптоз, но и на процессы клеточной пролиферации и дифференцировки: ангиогенез, гемопоэз, остеогенез, гипертрофию мышц, нейрогенез и т.д. [17–19], обеспечивая формирование “структурного следа” адаптации (термин впервые введен и обоснован в работах Ф.З. Меерсона [4]).

Важно отметить универсальность транскрипционных факторов в реализации ответа на стрессоры различной природы. И, наоборот, полученный эффект зависит от особенностей исходного состояния других регуляторных механизмов и взаимосвязь с ними, например, с активными метаболитами кислорода, цитокинами, белками теплового шока. Последние могут изменять экспрессию генов по-разному, в зависимости от их концентрации [17]. Так, синтез цитокинов и экспрессия ранних генов в нейронах может повышаться или понижаться в динамике реакции на стрессовое воздействие в зависимости от его вида и интенсивности [20]. Разная степень резистентности к гипоксии и выраженности компенсаторных процессов связана, например, с генетическим полиморфизмом HIF [20]. Следовательно, степень “защиты” зависит от индивидуальной чувствительности, интенсивности стимулов и их сочетания.

Это подтверждается и результатами современных эпигенетических исследований. Например, в работе [21] показано, что эпигенетическая регуляция лежит в основе изменений, вызванных гипоксией, в том числе, индукции-репрессии синтеза HIF. Кроме того, авторы [22] демонстрируют особенности процессов регулирования экспрессии генов при хронической и интермиттирующей гипоксии, что может объяснить противоположные влияния разных режимов применения одного и того же фактора на толерантность организма. Понятная и логичная последовательность событий, с точки зрения эпигенетики при кратковре-

менной и долговременной гипертермической адаптации, представлена в работе [5]. Показано также, что при выполнении физической нагрузки (как однократной, так и периодически повторяющейся) метаболические изменения влияют на экспрессию генов через метилирование и ацетилирование гистонов, метилирование ДНК и синтез микро-РНК [23], что имеет важное значение для мышечной пластичности [24]. Эти данные можно рассматривать как экспериментальные доказательства возможности формирования перекрестной устойчивости. Напрашивается вывод, что адаптационный процесс определяется в большей степени не модальностью раздражителя, а используемым режимом воздействий. Так, есть доказательства инфаркт-лимитирующего воздействия длительной адаптации к прямо противоположным стимулам: гипертермии и холоду [5, 25]. Действительно многократные регулярные тренировки, по сравнению с однократными воздействиями, вызывают более стабильные и специфичные эффекты, которые обеспечивают формирование универсального адаптивного следа и защиту от повреждающего воздействия в дальнейшем [4, 5, 16].

Взаимодействие разных тканей в ходе развития адаптационного процесса происходит с участием гуморальных регуляторов: гормонов, цитокинов, миокинов, адипокинов, значение которых до конца не определено. Вероятно, эти молекулы тоже могут играть двойственную роль. В частности, известно, что транскрипционный фактор NF-κB активируется провоспалительными цитокинами и микробными патогенами, но при его блокаде нарушается процесс ишемического preconditionирования [14]. В обзоре [26] собраны доказательства, что в защите мозга от гипоксии принимают участие как глиальные, так и периферические иммунные клетки. Авторы указывают, что такая кооперация может лежать в основе перекрестных адаптивных эффектов, формирующихся под влиянием ишемических и других кондиционирующих стимулов.

Большая часть имеющихся экспериментальных доказательств молекулярно-клеточных механизмов перекрестных эффектов адаптации получена на животных. Утверждать однозначно, что клеточные механизмы адаптации будут идентичны у человека — опрометчиво, трудно транслировать данные с одного вида на другой. Кроме того, существуют организационные проблемы, препятствующие воспроизводимости результатов и снижающие валидность исследований на животных [27]. Так, протективные эффекты ишемического пре- и пост-кондиционирования в клинике часто обнаружить не удается, что может быть связано с наличием у пациентов сопутствующей патологии, индивидуальных морфофункциональных особенностей [3, 11].

Важным направлением в поиске “структурного следа” адаптации является исследование биоптатов и культур клеток человека. Например, продемонстрирован синтез белков теплового шока в мышце после ишемического или гипоксического кондиционирования [28]. Обнаружено влияние ирисина—миокина, образующегося при адаптации к физической нагрузке, на дифференцировку адипоцитов и остеобластов человека [29]. В работе [30] на фибробластах человека показано, что транскрипционный фактор HSF1 (Heat Shock Factor 1) помогает поддерживать целостность теломер в условиях острого теплового стресса. Исследователи [15] изучают транскриптом в клетках крови, подвергнутого гипертермии человека. Однако во всех указанных работах, как и в других, выполненных на культурах клеток, применяются однократные воздействия, поэтому сложно оценить отдаленные адаптивные эффекты. В связи с этим интерес вызывает подход группы исследователей [31], которые в культуре эндотелиальных клеток пуповины получили сопоставимые эффекты непосредственного воздействия высокой температуры и экспозиции с сывороткой адаптированных в течение 8 нед. взрослых людей. Оба варианта предотвращали ишемические-реперфузионные повреждения клеток за счет всех трех, рассматриваемых на сегодняшний день, клеточных адаптивных механизмов: изменения синтеза транскрипционных факторов, цитокинов и скорости образования АФК.

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно большое число данных, объясняющих формирование перекрестных эффектов устойчивости к стрессорным/повреждающим стимулам на клеточном уровне. Но трудности в трансляции эффектов, полученных *in vitro*, на целый организм очевидны. Возникают вопросы о том, насколько реакция выбранной клеточной популяции будет типична для других клеток, о высокой индивидуальной вариабельности, об особенностях межклеточных взаимодействий в культуре клеток и *in vivo*, и прочие. Известны различия эпигенетической регуляции экспрессии генов в клетках, выращенных в пробирке и клетках целых органов [32]. Показано также, что стрессоустойчивость определяется, кроме всего прочего, “эмерджентными” свойствами клеток, т.е. различные метаболические реакции клеток на стресс могут быть обусловлены их взаимодействием [33]. Тем не менее, следует отметить, что молекулярный и геномный анализы служат основой персонализированной трансляционной медицины [34].

Перекрестные эффекты адаптации на уровне целостного организма человека

Оценка формирования перекрестных эффектов адаптации в организме человека (на систем-

ном уровне) представляет значительные сложности для исследователей по ряду причин. Во-первых, необходимо сказать о трудностях подбора участников исследований. Работы, посвященные этому вопросу, можно разделить на крупномасштабные, которые включают большие группы людей, и пилотные, ограниченные по количеству участвующих добровольцев, эксперименты, в которые, как правило, привлекаются молодые здоровые люди, чаще спортсмены или военнослужащие. Кроме того, проводятся наблюдательные, описательные исследования, когда набор участников ограничен, например, членами экспедиции [35]. Во всех случаях приходится иметь дело с большой индивидуальной вариабельностью как исходных значений регистрируемых индикаторов, так и наблюдаемых изменений. Ввиду большой вариабельности индивидуальных показателей зарегистрировать достоверные изменения бывает трудно. Особенно это касается экспериментальных и описательных работ, которые проводятся, как правило, на небольшом числе испытуемых, что признают сами авторы [8, 35]. С другой стороны, большая выборка тоже не позволяет избежать ошибок и сформировать более или менее однородную группу участников. Очевидно, что изменения, возникающие под влиянием каждого отдельного адаптирующего стимула, кроме интенсивности и продолжительности воздействий, зависят от сочетания их с другими факторами: особенностями питания, водного режима, наличия вредных привычек, физической активности субъекта, его циркадных ритмов, индивидуальных особенностей, таких как пол, возраст, вес, сопутствующие патологии и даже эмоциональной составляющей [35]. Использование дополнительных стимулов/стрессоров для формирования перекрестных эффектов и повышения устойчивости должно происходить обоснованно с учетом возможных осложнений. Позитивным примером в этом плане могут быть исследования эффектов добавления процедур гипоксически-гипероксического кондиционирования в комплексные мультимодальные реабилитационные программы для пожилых людей с начальными признаками деменции [36, 37]. Авторами показаны преимущества модифицированной 3-недельной программы реабилитации с дополнительной интервальной гипоксической стимуляцией в критериях улучшения когнитивных функций и нагрузочной толерантности пожилых людей без каких-либо побочных эффектов.

Во-вторых, речь идет о выборе тестов и измеряемых параметров, а также интерпретации полученных данных. Так, динамика содержания в крови разных маркеров адаптации: концентрации гормонов, трофических факторов, белков теплового шока, гемоглобина, а также количества форменных элементов может быть относитель-

ным, т.е. обусловленным увеличением объема крови, что наблюдается, например, при акклиматизации, адаптации к гипертермическим воздействиям [38]. Это вполне логично, и любые изменения перечисленных показателей (не только повышение, но и понижение, а иногда и отсутствие динамики) должны тщательно интерпретироваться с учетом такого механизма. Поэтому в литературе в последнее время можно встретить прямо противоположные мнения по данному вопросу. Дискуссии разворачиваются прямо на страницах журналов [39, 40]. По мнению авторов настоящей статьи, противоречия связаны с неопределенностью как самого термина “перекрестные эффекты адаптации”, так и со способами оценки адаптационных изменений.

Противоречия трактовки результатов пилотных экспериментальных исследований на добровольцах

В качестве примера, демонстрирующего сложности трансляции перекрестных адаптивных эффектов, выявленных на культурах клеток, на организм человека можно рассмотреть статью *R.M. Salgado et al.* [41]. В работе продемонстрировано, что в культуре мышечных клеток после 24-часовой их инкубации при температуре 40°C произошло уменьшение синтеза белков-разобщителей и повысилась эффективность митохондриального окисления, что сопровождалось снижением потребления кислорода вследствие уменьшения терморегуляторных энергозатрат. Эти данные авторы сравнивают с результатами адаптации к периодической (ежедневно в течение 10 дней) гипертермии восьми тренированных мужчин-добровольцев. Однако *in vivo* динамика повышения устойчивости к физической нагрузке под влиянием гипертермии, по мнению авторов, не оправдала их ожиданий, поскольку пиковое потребление кислорода в конце эксперимента не увеличилось, хотя мощность выполняемой нагрузки после адаптации у испытуемых значимо повысилась [41]. Вероятно, одной из причин повышения мощности может быть более эффективное использование энергии, вследствие снижения синтеза белков-разобщителей окислительно-фосфорилирования, в этом случае понятно почему потребление кислорода осталось на прежнем уровне. Это, возможно, вполне логично, если учесть данные, полученные авторами *in vitro*. Следует отметить также, что в других исследованиях показано, что адаптация к гипертермии приводит к повышению физической работоспособности и пикового потребления кислорода [42, 43]. Эффективным оказалось как выполнение нагрузки в условиях высокой температуры окружающей среды [42], так и пассивная гипертермия (прогревание в термокапсулах тела обследуемых с повышением температуры “ядра” до 38.0–38.5°C) [43].

В последнем случае авторы получили достоверный эффект после 24 процедур. Конечно, механизм полученных изменений может быть обусловлен не только повышением эффективности работы митохондрий, но и, как считают авторы работы [41], эффектом обучения. Последний аргумент вполне логичен при повторяющихся одинаковых тренировках, чего сами авторы [41] постарались избежать при моделировании эксперимента. Это означает, что в их работе эффекты являются следствием именно гипертермии. Очевидно, что в естественных условиях акклиматизации невозможно отделить одно от другого.

Следует рассмотреть еще один пример. В названии статьи *A. Sotiridis et al.*, прямо указывается на отсутствие эффекта перекрестной адаптации к гипоксическим и гипертермическим воздействиям [44]. Однако в тексте статьи авторы описывают факты, этому противоречащие. Так, под влиянием гипертермии за 10 дней произошло достоверное уменьшение максимального ЧСС при выполнении упражнений, порога потоотделения и температуры ядра тела, а также увеличение объема циркулирующей крови. Кроме того, повысилась пиковая мощность работы, выполняемой в нормоксических и гипертермических условиях, значения сердечного выброса, но с высокой индивидуальной вариабельностью. Вывод об отсутствии перекрестной адаптации авторы [44] делают на основании сохранения без изменений значений пикового потребления кислорода при выполнении нагрузки в условиях гипоксии. Однако значения и не снизились, т.е. дезадаптации авторы тоже не описывают, хотя в данном случае применялось сочетанное воздействие сразу трех стрессоров высокой интенсивности, но “порог повреждения” не превышен.

В дальнейшем *A. Sotiridis, T. Debevec et al.* зарегистрировали перекрестные адаптивные эффекты после 10-дневной адаптации к физической нагрузке умеренной интенсивности в отношении устойчивости к ее выполнению в условиях высокой температуры окружающей среды [6]. Авторы обнаружили, что динамика происходящих изменений для разных регистрируемых показателей зависит от начального уровня толерантности к физической нагрузке. Повышение потребления кислорода наблюдалось у лиц с низкой исходной тренированностью (прямая корреляция). Но порог потоотделения при том же режиме тренировок снизился только у лиц с высокой исходной подготовленностью. Интересно, что в отношении гипоксических условий, перекрестных эффектов авторы не обнаружили [6]. Эти данные свидетельствуют о сложности регуляторных механизмов в целом организме, обуславливающих формирование перекрестных эффектов. При их общности скорость развития и необходимая для этого ин-

тенсивность разных факторов может существенно отличаться.

Результаты крупномасштабных клинических исследований

Результаты крупномасштабных исследований с трактовкой перекрестных эффектов адаптации кажутся более “прозрачными” ввиду большого числа участников и четко обозначенных “конечных точек наблюдения”/критериев адаптации. Но в жизни человек постоянно подвергается одновременному воздействию средовых стимулов разной природы, разной степени интенсивности/значимости для организма. Вычленив прямые или перекрестные эффекты адаптации к ним сложно, поэтому авторы часто говорят о сочетании влияния нескольких тренирующих стимулов. Например, в исследовании [45] совмещение двух факторов — регулярных кардиоваскулярных физических тренировок и посещения сауны, снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний значительнее, чем каждый из отмеченных факторов отдельно.

Во многих крупных исследованиях в качестве тренирующего фактора, вызывающего индукцию перекрестных эффектов адаптации, анализируется физическая нагрузка разной степени интенсивности, продолжительности, режимов предъявления и пр. Показано, что продолжительная приверженность физическим тренировкам приводит к повышению не только нагрузочной выносливости, но и устойчивости к другим, сопутствующим “экологическим” раздражителям — климатическим, нутритивным, социальным, психологическим у лиц разных возрастов, что повышает качество жизни [45–47]. Так, в исследовании, включавшем более 1 млн молодых людей, показана прямая корреляция между уровнем физической тренированности и интеллектом [48]. В обзоре [49] приведены доказательства структурных изменений головного мозга, происходящих под влиянием аэробной нагрузки, в том числе у пожилых людей с различными хроническими заболеваниями. В работе [50] на основании метаанализа публикаций за 20-летний период показан доза-зависимый позитивный эффект применения разных режимов физической активности в борьбе с разными видами деменции (в том числе болезнью Альцгеймера), кроме деменции, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В работе [51] приводится противоположное мнение о том, что протективное влияние физической активности на развитие деменции переоценено. Авторы считают, что наличие у пациентов с деменцией физической неактивности может быть не причиной, а следствием заболевания, поскольку многие пациенты имели противопоказания, связанные с сочетанной патологией. В каче-

стве доказательства приведены результаты проспективного метаанализа физической активности исходно здоровых участников исследований, которые в последующем страдали деменцией. В комментарии к данной статье R. Stephen et al. возражают, считая, что полученные данные ограничены как минимум двумя факторами: низкой величиной идентификации диагноза “деменция”, и сложностью определения степени физической неактивности (<https://www.researchgate.net/publication/333662244>). Кроме того, использование слишком большой выборки повышает риск неверной интерпретации данных по сравнению с рандомизированными исследованиями.

Несмотря на продолжающиеся научные дискуссии по этому поводу, учитывая имеющуюся доказательную базу, ВОЗ включила в руководящие принципы по снижению риска когнитивных нарушений, среди прочих, рекомендации по применению физических нагрузок (*Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019*).

К сожалению, работ, посвященных практическому использованию альтернативных методов адаптационной медицины очень мало, хотя актуальность проблемы очевидна, в частности для пациентов с ограниченной физической активностью. Например, проводятся исследования, доказывающие сходную с физической нагрузкой эффективность в отношении когнитивных функций гипоксических тренировок. В частности, в работах [37, 52, 53] для борьбы с деменцией используется адаптация к периодической гипоксии. Так, в работе [52] продемонстрирована эффективность гипоксических-гипероксических тренировок у пациентов с болезнью Альцгеймера, а в исследовании [37] у пожилых людей (в возрасте до 92 лет) с когнитивными расстройствами. Авторы [53] показали, что после гипоксических тренировок в сочетании с аэробными нагрузками у пожилых изменяются не только функциональные тесты, оценивающие физические и умственные способности, но также удалось получить достоверные сдвиги маркеров адаптации: повышение гематокрита и гемоглобина, однако уровень BDNF в крови не повысился. В тоже время в эксперименте на животных на гистологических срезах было показано, что гипоксические тренировки уменьшают когнитивную дисфункцию посредством активации сигнального пути ERK1/2-CREB-BDNF [54]. Отсутствие зарегистрированного морфологического следа в клинических исследованиях, тем не менее, свидетельствуют не о том, что эффекта нет, а лишь о сложности его выявления, а также об отсутствии повреждающего влияния применяемых воздействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия защиты и повышения резистентности организма посредством индукции перекрестных адаптивных эффектов требует серьезной доказательной базы, которую позволяет сформировать трансляция результатов лабораторных, экспериментальных работ в практику организации и трактовки результатов крупных клинических исследований. Однако, ввиду сложности определения дозирования, режимов применения и индивидуальной вариабельности границ положительных и отрицательных/побочных эффектов тренирующих стимулов (стрессоров), существуют серьезные проблемы с внедрением конкретных технологий/принципов трансляционной физиологии. Несмотря на общность, “универсальность” адаптационных процессов, запускаемых при развитии реакции на раздражители разной природы, что подтверждается “конвергенцией” их регуляторных нейрогуморальных механизмов, очевидна двойственность их влияний: одни и те же конечные эффекторы на клеточном и молекулярном уровнях могут быть участниками повреждающих и протективных последствий. Формирующиеся в результате адаптации “структурно-функциональные следы” могут служить маркерами повышения резистентности организма, однако зарегистрировать их в организме человека удается далеко не всегда. Этот факт имеет много причин и является скорее доказательством отсутствия отрицательных, нежели положительных перекрестных эффектов.

Финансирование работы. Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00465 А.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Часть 1. Адаптация, перекрестная адаптация и перекрестная сенсibilизация // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 3.
Zenko M.Y., Rybnikova E.A. [Cross Adaptation: from F.Z. Meerson to the Modern State of the Problem. Part 1. Adaptation, Cross-Adaptation and Cross-Sensitization] // *Usp. Fiziol. Nauk.* 2019. V. 50. № 4. P. 3.
2. Verges S., Chacaroun S., Godin-Ribuot D., Baillieul S. Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality // *Front. Pediatr.* 2015. V. 3. P. 58.
3. Lee B.J., Gibson O.R., Thake C.D. et al. Editorial: Cross Adaptation and Cross Tolerance in Human Health and Disease // *Front. Physiol.* 2019. V. 9. P. 1827.
4. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М.: Дело, 1993. 138 с.
5. Horowitz M. Heat Acclimation-Mediated Cross-Tolerance: Origins in within-Life Epigenetics? // *Front. Physiol.* 2017. V. 8. P. 548.
6. Sotiridis A., Debevec T., Ciuha U. et al. Aerobic but not thermoregulatory gains following a 10-day moderate-intensity training protocol are fitness level dependent: A cross-adaptation perspective // *Physiol. Rep.* 2020. V. 8. № 3. P. e14355.
7. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Адаптационная медицина: стратегия психофизиологического приспособления человека к критически измененной окружающей среде // Вестник Международной академии наук. Русская секция. 2019. № 1. С. 48.
8. Сонькин В.Д., Якушкин А.В., Акимов Е.Б. и др. Физиологический анализ перекрестной адаптации к холодным воздействиям и физическим нагрузкам // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 6. С. 98.
Son'kin V.D., Yakushkin A.V., Akimov E.B. et al. The physiological analysis of cross adaptation to regular cold exposure and physical activities // *Human Physiology.* 2014. V. 40. № 6. P. 669.
9. Frudd K., Burgoyne T., Burgoyne J.R. Oxidation of Atg3 and Atg7 mediates inhibition of autophagy // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 95.
10. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress // *Redox Biol.* 2017. V. 11. P. 613.
11. Маслов Л.Н., Подоксенов А.Ю., Халиулин И.Г. Ишемическое посткондиционирование сердца. Анализ экспериментальных данных // Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т. 22. № 4. С. 8.
Maslov L.N., Podoksenov A.Yu., Khaliulin I.G. [Ischemic postconditioning of the heart. Analysis of experimental findings] // *Angiol. Sosud. Khir.* 2016. V. 22. № 4. P. 8.
12. Ren X., Roessler A.E., Lynch T.L. et al. Cardioprotection via the skin: nociceptor-induced conditioning against cardiac MI in the NIC of time // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019. V. 316. № 3. P. H543.
13. Maslov L.N., Tsibulnikov S.Y., Prokudina E.S. et al. Trigger, Signaling Mechanism and End Effector of Cardioprotective Effect of Remote Postconditioning of Heart // *Curr. Cardiol. Rev.* 2019. V. 15. № 3. P. 177.
14. Liang W., Lin C., Yuan L. et al. Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF-κB pathway // *J. Neuroinflammation.* 2019. V. 16. № 1. P. 181.
15. Bouchama A., Aziz M.A., Mahri S.A. et al. A Model of Exposure to Extreme Environmental Heat Uncovers the Human Transcriptome to Heat Stress // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 9429.
16. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю., Дудник Е.Н. и др. Адаптация к пассивной гипертермии: влияние на субъективные характеристики качества жизни, тревожности и уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 5. С. 544.
17. Di Meo S., Napolitano G., Venditti P. Mediators of Physical Activity Protection against ROS-Linked Skeletal Muscle Damage // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 12. P. 3024.

18. Zhang J., Feng Z., Wei J. et al. Repair of Critical-Sized Mandible Defects in Aged Rat Using Hypoxia Preconditioned BMSCs with Up-regulation of Hif-1 α // *Int. J. Biol. Sci.* 2018. V. 14. № 4. P. 449.
19. Жукова А.Г., Казизская А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор // *Гигиена и санитария*. 2019. Т. 98. № 7. С. 723.
Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazontova T.G., Mikhailova N.N. [Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function and genetic polymorphism] // *Gig. Sanit.* 2019. V. 98. № 7. P. 723.
20. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы изменения нейромимунного взаимодействия при стрессе // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2017. Т. 103. № 3. С. 217.
21. Nanduri J., Peng Y.J., Wang N. et al. Epigenetic regulation of redox state mediates persistent cardiorespiratory abnormalities after long-term intermittent hypoxia // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 1. P. 63.
22. Nanduri J., Semenza G.L., Prabhakar N.R. Epigenetic changes by DNA methylation in chronic and intermittent hypoxia // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2017. V. 313. № 6. P. L1096.
23. Астратенкова И.В., Ахметов И.И., Гольберг Н.Д., Рогозкин В.А. Регуляция метаболизма скелетных мышц эпигенетическими факторами // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2019. Т. 105. № 9. С. 1113.
24. Семенова Е.А., Хабибова С.А., Борисов О.В. и др. Вариативность структуры ДНК и состав мышечных волокон человека // *Физиология человека*. 2019. Т. 45. № 2. С. 128.
Semenova E.A., Khabibova S.A., Borisov O.V. et al. The Variability of DNA Structure and Muscle-Fiber Composition // *Human Physiology*. 2019. V. 45. № 2. P. 225.
25. Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н., Иванов В.В. и др. Инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к непрерывному холодовому воздействию // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2016. Т. 102. № 11. С. 1363.
26. McDonough A., Weinstein J.R. Correction to: Neuroimmune Response in Ischemic Preconditioning // *Neurotherapeutics*. 2018. V. 15. № 2. P. 511.
27. Александров И.В., Егорова Е.И., Васина Е.Ю. и др. Экспериментальные исследования на животных в эпоху трансляционной медицины. Какими им быть? // *Трансляционная медицина*. 2017. Т. 4. № 2. С. 52.
28. Barrington J.H., Christmas B.C., Gibson O.R. Hypoxic Air Inhalation and Ischemia Interventions Both Elicit Preconditioning Which Attenuate Subsequent Cellular Stress In vivo Following Blood Flow Occlusion and Reperfusion // *Front. Physiol.* 2017. V. 8. P. 560.
29. Zhang Y., Xie C., Wang H. et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016. V. 311. № 2. P. E530.
30. Koskas S., Anabelle D., Solenne D. et al. Heat shock factor 1 promotes TERRA transcription and telomere protection upon heat stress // *Nucleic. Acids Research*. 2017. V. 45. № 11. P. 6321.
31. Brunt V.E., Wiedenfeld-Needham K., Comrada L.N., Minson C.T. Passive heat therapy protects against endothelial cell hypoxia-reoxygenation via effects of elevations in temperature and circulating factors // *J. Physiol.* 2018. V. 596. № 20. P. 4831.
32. Gregg C. The emerging landscape of in vitro and in vivo epigenetic allelic effects // *F1000Res*. 2017. V. 6. P. 2108.
33. Campbell K., Vowinkel J., Ralser M. Cell-to-cell heterogeneity emerges as consequence of metabolic cooperation in a synthetic yeast community // *Biotechnol. J.* 2016. V. 11. № 9. P. 1169.
34. Zhang H., Klareskog L., Matussek A. et al. Translating genomic medicine to the clinic: challenges and opportunities // *Genome Med.* 2019. V. 11. № 1. P. 9.
35. Атьков О.Ю., Горохова С.Г., Сериков В.В. и др. Результаты медицинских и психофизиологических исследований во время кругосветного арктического перелета // *Вестник РАМН*. 2019. Т. 74. № 4. С. 261.
Atkov O.Y., Gorokhova S.G., Serikov V.V. et al. [The results of medical and psychophysiological examination performed during an arctic world oceanic international flight] // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*. 2019. V. 74. № 4. P. 261.
36. Bayer U., Likar R., Pinter G. et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on mobility and perceived health in geriatric patients performing a multimodal training intervention: a randomized controlled trial // *BMC Geriatr.* 2019. V. 19. № 1. P. 167.
37. Bayer U., Likar R., Pinter G. et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients // *Alzheimers Dement. (N.Y.)*. 2017. V. 3. № 1. P. 114.
38. Rendell R.A., Prout J., Costello J.T. et al. Effects of 10 days of separate heat and hypoxic exposure on heat acclimation and temperate exercise performance // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017. V. 13. № 3. P. R191.
39. Sotiridis A., Debevec T., Mekjavić I.B. Letter to the Editor: Combined effects of hypoxia and heat: importance of hypoxic dose // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018. V. 314. № 2. P. R228.
40. Rendell R.A., Tipton M.J., Corbett J. Reply to "Letter to the Editor: Combined effects of hypoxia and heat: importance of hypoxic dose" // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018. V. 314. № 2. P. R230.
41. Salgado R.M., Sheard A.C., Vaughan R.A. et al. Mitochondrial efficiency and exercise economy following heat stress: a potential role of uncoupling protein 3 // *Physiol. Rep.* 2017. V. 5. № 3. P. e13054.
42. Lorenzo S., Halliwill J.R., Sawka M.N., Minson C.T. Heat acclimation improves exercise performance // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. № 4. P. 1140.
43. Глазачев О.С., Кофлер В., Дудник Е.Н. и др. Влияние адаптации к пассивной гипертермии на аэробную работоспособность и кардио-респираторную выносливость у спортсменов-любителей // *Физиология человека*. 2020. Т. 46. № 1. С. 78.

- Glazachev O.S., Kofler W., Dudnik E.N. et al.* Impact of Adaptation to Passive Hyperthermia on Aerobic Performance and Cardio-Respiratory Endurance in Amateur Athletes // *Human Physiology*. 2020. V. 46. № 1. P. 66.
44. *Sotiridis A., Debevec T., Ciuha U. et al.* Heat acclimation does not affect maximal aerobic power in thermoneutral normoxic or hypoxic conditions // *Exp. Physiol.* 2019. V. 104. № 3. P. 345.
 45. *Kunutsor S.K., Khan H., Laukkanen T., Laukkanen J.A.* Joint associations of sauna bathing and cardiorespiratory fitness on cardiovascular and all-cause mortality risk: a long-term prospective cohort study // *Ann. Med.* 2018. V. 50. № 2. P. 139.
 46. *Wu X.Y., Han L.H., Zhang J.H. et al.* The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 11. P. e0187668.
 47. *Bullo V., Gobbo S., Vendramin B. et al.* Nordic Walking Can Be Incorporated in the Exercise Prescription to Increase Aerobic Capacity, Strength, and Quality of Life for Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Rejuvenation Res.* 2018. V. 21. № 2. P. 141.
 48. *Åberg M.A.I., Pedersen N.L., Torén K. et al.* Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2009. V. 106. № 49. P. 20906.
 49. *Thomas A.G., Dennis A., Bandettini P.A., Johansen-Berg H.* The effects of aerobic activity on brain structure // *Front. Psychol.* 2012. V. 3. P. 86.
 50. *Xu W., Wang H.F., Wan Y. et al.* Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies // *BMJ Open* 2017. V. 7. № 1. P. e014706.
 51. *Kivimaki M., Singh-Manoux A., Pentti J. et al.* Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis // *BMJ*. 2019. V. 365. P. 11495.
 52. *Serebrovska Z.O., Serebrovska T.V., Kholin V.A. et al.* Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 21. P. 5405.
 53. *Schega L., Peter B., Brigadski T. et al.* Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people // *J. Sci. Med. Sport*. 2016. V. 19. № 11. P. 941.
 54. *Wang J., Zhang S., Ma H. et al.* Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Pretreatment Ameliorates Ischemia-Induced Cognitive Dysfunction Through Activation of ERK1/2-CREB-BDNF Pathway in Anesthetized Mice // *Neurochem. Res.* 2017. V. 42. № 2. P. 501.

Searching for the Structural-Functional Trace of Cross-Adaptation Effects: Problems of Translational Physiology

O. S. Glazachev^{a, *}, S. Yu. Kryzhanovskaya^{a, **}

^a*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: glazachev@mail.ru*

^{**}*E-mail: svetlanakry@mail.ru*

The targeted use of environmental stimuli in medicine in order to increase the body's resistance to the same or other stressful factors causes discussions about safety and effectiveness of such approach. This is especially true for the phenomenon of cross-adaptation. Although the theoretical basis of cross-adaptation effects has been known for a long time, the evidence base for the use of such techniques in the clinical practice is insufficient. The results of laboratory studies quite convincingly explain the cellular mechanisms of protection with the use of different exposure modes and demonstrate the formation of "structural traces" of adaptation. However, the translation of the obtained data into the plane of practical medical application is difficult for several reasons, which we discuss in this article. Despite the difficulties in registering objective markers of adaptation in the human body, it is impossible to deny the already proven positive changes caused by conditioning, training, and acclimatization (hypoxic conditioning, adaptation to hyperthermia, physical exercises, natural acclimatization, electrical stimulation, etc.). Adaptive changes of any function always have a structural basis, so we can assume that the description of the presence or absence of cross-adaptation effects occurring at this stage is necessary for their subsequent correct interpretation and systematization.

Keywords: cross-adaptation, preconditioning, resilience, physical exercise, hypoxia conditioning, translational physiology.