УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, 2022, том 53, № 4, с. 62–70

УДК 612.017.2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ АДАПТАЦИЯ: ОТ Ф.З. МЕЕРСОНА ДО НАШИХ ДНЕЙ. ЧАСТЬ 2. МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕКРЕСТНОЙ АДАПТАЦИИ

© 2022 г. М. Ю. Зенько[a], *, Е. А. Рыбникова[a], **

[a]ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: zenkomy@infran.ru

**e-mail: rybnikovaea@infran.ru

Поступила в редакцию 02.05.2022 г.
После доработки 08.06.2022 г.
Принята к публикации 10.06.2022 г.

Обзор посвящен обсуждению физиологических механизмов, лежащих в основе феномена перекрестной адаптации организма человека и животных к повреждающим и стрессорным факторам, что представляется актуальной задачей с учетом перспективности применения подходов к индукции кросс-толерантности в рамках адаптационной и превентивной медицины. В обзоре в краткой форме приводятся основные изученные варианты перекрестной адаптации к различным неблагоприятным факторам и виды воздействий, приводящих к ее формированию. Обобщаются накопленные литературные и собственные данные о возможных молекулярных основах, обеспечивающих формирование перекрестной адаптации и перекрестной устойчивости.

Ключевые слова: перекрестная адаптация, гипоксическая тренировка, резистентность, структурный след, акклиматизация, прекондиционирование

DOI: 10.31857/S0301179822040087

ВВЕДЕНИЕ

Живые организмы обладают врожденной способностью справляться с воздействием одинаковых, или гомотипических, стрессоров, то есть адаптироваться к действующему стрессорному фактору [11, 58, 66] и в дальнейшем становиться более устойчивыми к нему. Хорошо известен также феномен “перекрестной адаптации”, когда адаптивные изменения, вызванные одним фактором, могут сделать организм более приспособленными к сопротивлению неблагоприятному воздействию другого фактора, то есть гетеротипического стрессора [7, 8, 39, 59, 71]. Термин “перекрестная адаптация” имеет ряд синонимов, употребляемых в зарубежной литературе в разное время и разных дисциплинах. Так, некоторые авторы используют термин “перекрестная резистентность” [74], “перекрестная толерантность” [34] или “перекрестная акклиматизация” [50], описывая при этом адаптивные перестройки на разных уровнях, от системного до клеточного.

Существует целый ряд клинических и доклинических данных о формировании перекрестной адаптации при действии как физических, так и эмоциональных стрессоров. В частности, были выявлены взаимодействия таких гетеротипических стрессоров как гипоксия (гипоксические тренировки или пребывание в условиях высокогорья), психосоциальный стресс, физические нагрузки, гипер- и гипотермия, иммобилизация, вынужденное плавание, шум и т.д. [7, 8, 54, 60, 86]. Перекрестная адаптация может индуцироваться применением гетеротипических стрессоров в режимах тренировки, акклиматизации, или прекондиционирования [5]. В зависимости от параметров применяемых воздействий они могут приводить к протективным эффектам различной выраженности и длительности [5].

Хорошо известно, что изменения, обеспечивающие перекрестную адаптацию, могут наблюдаться на разных уровнях организации стрессорного ответа, включая механизмы нервной и гормональной регуляции, а также внутриклеточные сигнальные каскады [7, 8, 39, 44]. В основе молекулярных механизмов перекрестной адаптации, по-видимому, лежат базовые компенсационные механизмы, которые активируются и при обычной адаптации к стрессору. Стрессорные воздействия самой различной природы, как физической (гипоксия, физические нагрузки, гипо- и гипертермия), так и психоэмоциональной, ведут к запуску консервативного набора молекулярных эффекторов адаптации: белков раннего ответа, шаперонов и белков стабилизации/ремоделирования хроматина, гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1, целого ряда нейротрофинов, нейромедиаторов/нейромо-

дуляторов. Вместе с системным ответом симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизо-адренокортикальной системы (ГГАС) [21, 30, 44, 52] это приводит к формированию “структурного следа” адаптации [7, 8]. Их взаимовлияния приводят к интерференции молекулярных “структурных следов” [7, 8], воздействуя на нейрогенез, апоптоз и аутофагию, гемопоэз, ангиогенез, метаболизм и митохондриальное окисление [30, 34, 44].

Важно отметить, что в зависимости от длительности, интенсивности или даже кратности воздействия, один и тот же стрессор может приводить как к перекрестной адаптации, так и сенситизации (снижению устойчивости) [5, 84]. Это свойство подчеркивает необходимость тщательного анализа таких негативных взаимодействий, а также исследований механизмов, вовлечение которых приводит к таким эффектам. Этого требует перспективность применения подходов для индукции перекрестной адаптации в качестве эффективных и безопасных инструментов адаптационной и превентивной медицины. Учитывая актуальность и практическую значимость проблемы, в данном обзоре предпринята попытка проанализировать накопленные литературные и собственные данные о возможных механизмах, лежащих в основе феномена перекрестной адаптации.

Гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система

Еще Ф.З. Меерсон отмечал, что одну из ключевых ролей в перекрестной адаптации играет гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система [7, 8]. Основной функцией ГГАС является адаптация организма в меняющихся условиях внешней среды, в том числе мобилизация организма при различных стрессовых воздействиях. Нарушение функционирования ГГАС и ее регуляции по механизму глюкокортикоидной обратной связи приводит к развитию дезадаптивных состояний и последующих патологий [6, 38, 74].

Хроническое умеренное стрессорное воздействие гомотипической природы чаще всего приводит к затухающей секреции гипофизарного адренокортикотропного гормона (АКТГ), что можно описать как привыкание к стрессору на гормональном уровне [14]. Повторные воздействия того же стрессора не вызывают усиления выброса АКТГ, однако стрессорные воздействия другой природы уже сопровождаются увеличением секреции данного гормона [14, 76], что, по-видимому, может говорить о вовлечении в феномен перекрестной адаптации структур мозга более высокого порядка, регулирующих функционирование ГГАС и распознающих тип или модальность стрессорного воздействия.

Адаптация к гипоксическим воздействиям и психоэмоциональному стрессу сопровождается умеренным повышением стресс-реактивности ГГАС, что можно связать с изменениями уровня глюкокортикоидной и кортиколибериновой (КЛ) рецепции в гиппокампе и других экстрагипоталамических структурах, которые регулируют работу этой гормональной оси [69]. Повышение экспрессии КЛ в гиппокампе и нижних слоях неокортекса, а также повышение уровня глюко- и минералокортикоидных рецепторов приводят к репрограммированию нейроэндокринных механизмов адаптации и формированию кросс-толерантности на уровне центральной нервной регуляции стрессорного ответа [9, 69].

Автономная нервная система

Автономная нервная система, как вторая ключевая ветвь стрессорного ответа, также принимает важное участие в развитии состояний перекрестной адаптации. У людей, прошедших ряд тренировок адаптации к холоду, было продемонстрировано наличие перекрестной адаптации к последующей гипоксии, при этом отмечалась более быстрая нормализация активности симпатической нервной системы, нивелирование симптоматики гипоксических состояний и стабилизация показателей вариабельности сердечного ритма [54]. Предполагается, что адаптация к холодовому стрессору уменьшает выраженность симпатической стрессорной реакции, что проявляется в снижении концентрации циркулирующих в крови катехоламинов, а также увеличивает парасимпатическую активность во время последующих гипоксических воздействий, вызывая общую перекрестную адаптацию на уровне автономной нервной системы [54].

Подобный эффект также оказывали физические тренировки: у людей с 6 часами физических тренировок в неделю наблюдалось лишь незначительное увеличение частоты сердечных сокращений и уровня кортизола в слюне в ответ на острый психосоциальный стресс (социальный стресс-тест Трира, TSST) по сравнению с умеренно или редко тренирующимися (от 2 до 6 ч в неделю и менее 2 ч в неделю соответственно) [25].

Процессы ответа в автономной нервной системе часто не параллельны процессам адаптации в ГГАС, например, повторяющийся гомотипический стресс приводил к снижению уровня выбросов АКТГ, но не норадреналина в плазме крови [71]. Разница в реакциях ГГАС и автономной нервной системы была показана у людей в TSST [73], когда при повторении стрессорного воздействия происходит быстрое угасание ответа ГГАС, но сохраняется устойчивая симпатоадреналовая стрессорная реакция в течение ряда повторяющихся сессий. При этом, несмотря на формиро-

вание перекрестной адаптации на уровне автономной нервной системы, она не всегда проявляется на других уровнях: в частности, TSST оказывал сходное анксиогенное действие на испытуемых с физической тренированностью и не тренированных участников эксперимента [47].

Таким образом, накопленные литературные данные демонстрируют различие возможности возникновения перекрестной адаптации на уровне различных стрессорных реакций, что может свидетельствовать о необходимости задействования их полного набора или интегративных влияний вышележащих структур мозга для достижения перекрестной адаптации к широкому спектру воздействий.

Белки теплового шока и эпигенетические механизмы

Первоначально участие белков теплового шока (БТШ) в стрессорном ответе было показано в условиях теплового стресса [82]. Однако в дальнейшем была выяснена их важнейшая структурно-функциональная роль в фолдинге белков, а также обнаружен тот факт, что они индуцируются в ответ на почти любой вид стресса как члены консервативного минимального стресс-протеома клеток [36]. Стрессорные условия, вызывающие изменения уровня БТШ, включают в себя не только гипертермию [35], но и гипоксию/ишемию [78, 79], окислительный стресс и образование свободных радикалов [45], изменение pH и электролитического баланса [77] и даже кратковременное воздействие холода [57].

В настоящее время, согласно большому количеству экспериментальных данных, БТШ считаются одним из важнейших компонентов, формирующих долговременный молекулярный след, обеспечивающий перекрестную адаптацию. Наиболее важными из них в данном аспекте считаются БТШ72 [13, 34] и БТШ90α [72], изменения уровня которых важны для реакции на тепловой стресс, гипоксию и гипоксические тренировки [50], а также физические нагрузки [78, 79]. Для БТШ72 была показана роль в регуляции ангиогенеза и эритропоэза [46, 68]. Интервальные гипоксические тренировки, в том числе сочетаемые с физическими нагрузками, также вызывают повышение экспрессии БТШ [55], что, очевидно, обеспечивает более высокий уровень выносливости организма, а также кардиопротективный и антиаритмический эффекты [59].

Адаптация к тепловым воздействиям, осуществляемая с участием БТШ и проявляющаяся перекрестной адаптацией к гипоксии или ишемии, отличается большой длительностью своих эффектов, или “окон протекции”, которые сохраняются недели, а не дни [43]. При этом среднее время эффекта перекрестной адаптации составляет около 3 недель, причем для ее повторного возникновения нужен стимул намного меньшей интенсивности или длительности – 2 дня вместо 30 дней стандартной тепловой акклиматизации [80, 81]. Длительность показанного феномена позволяет предположить вовлечение эпигенетических механизмов, что подтверждается работами по изучению посттрансляционных модификаций гистонов (фосфорилирование H3, ацетилирование H4) [37, 80]. Длительное тепловое стрессорное воздействие сопровождалось конститутивным ацетилированием гистона H4 на промоторе БТШ72 и повышением уровня этого цитопротекторного транскрипта. Однако подобное ацетилирование гистона H4 отсутствовало после коротких периодов воздействия [80]. Посттрансляционные модификации гистонов в ответ на тепловой стресс сохраняются на протяжении всего периода перекрестной адаптации к длительному, но не кратковременному, стрессорному эпизоду. Однако для физических нагрузок изменения в метилировании и ацетилировании гистонов и метилировании ДНК наблюдаются в ответ как на длительные, так и кратковременные воздействия [1]. Такое различное влияние режимов и видов стрессорного воздействия на эпигенетические механизмы регуляции активности генома подчеркивает необходимость тщательного изучения данного вопроса с целью выявления роли эпигенетических механизмов в формировании перекрестной адаптации.

HIF-1

Гипоксия-индуцибельный фактор-1 (HIF-1) является основным внутриклеточным регулятором кислородного гомеостаза и составляет ключевое звено клеточных реакций на гипоксию [75]. Помимо его активации в гипоксических условиях, имеются данные об увеличении его количества в нормоксических состояниях в разных органах при тепловых стрессорных воздействиях и психоэмоциональном стрессе [3, 56]. HIF-1 и мишень его транскрипционной активности эритропоэтин играют важную роль в нейро- и кардиопротекции [18], а увеличение их активности, по-видимому, обеспечивает возникновение перекрестной адаптации через влияние на метаболические и антиапоптотические пути во всех клетках и органах [23]. Развитие перекрестной адаптации между гипоксией и тепловыми воздействиями сопровождается увеличением транскрипции генов-мишеней HIF-1α: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эритропоэтина и его рецептора [56]. При этом известно, что эритропоэтин, помимо регуляции эритропоэза, осуществляет выраженное нейропротекторное действие на нейроны мозга и стимулирует процессы нейропластич-

ности [42], что может вносить вклад в неспецифическое повышение устойчивости нейронов мозга в процессе индукции перекрестной адаптации.

Упомянутые ранее белки теплового шока БТШ72 и БТШ90 также повышают стабильность HIF-1α, обеспечивая тем самым улучшение эритропоэза и ангиогенеза [22], что важно для эффективности гипоксических тренировок и устойчивости адаптационных перестроек [51].

Принимая во внимание возможную двойственную роль HIF-1 в процессах адаптации [3], важно отметить, что, как показано в наших работах, для формирования про-адаптивного ответа важна динамика экспрессии регуляторной субъединицы HIF-1α. Поскольку этот белок является продуктом раннего гена, потенциация его срочной волны активации, очевидно, является важным условием развития кросс-толератности мозга, тогда как устойчивость отдаленной экспрессии характеризует дезадаптивный ответ [3].

Нейротрофины

Стрессорный ответ на воздействия различной природы, как правило, сопровождается увеличением синтеза и секреции нейротрофинов, что было показано для гипоксии, физических тренировок и гипертермии, психоэмоционального стресса [31, 48, 62]. К нейротрофинам, индуцируемым при стрессе, относятся BDNF, GDNF, NGF, NT3 и 4/5 [31, 62]. Среди нейротрофинов именно BDNF чаще выделяют как важнейший для регуляции процессов нейропластичности, формирования когнитивных и нейропротективных эффектов адаптации. Влияя одновременно на когнитивные и метаболические процессы, этот нейротрофин может реализовывать эффекты перекрестной адаптации сразу на нескольких уровнях [61].

Интервальные гипоксические тренировки, повышающие специфическую и неспецифическую резистентность организма, приводили к увеличению уровня BDNF и эритропоэтина как сами по себе [70], так и в ответ на физическую нагрузку [40], что подтверждает вовлечение этого нейротрофина в молекулярные механизмы феномена перекрестной адаптации. В свою очередь, ишемическое и гипоксическое прекондиционирование улучшало синаптическую пластичность, увеличивая экспрессию мРНК BDNF через активацию протеинкиназы PKC [63]. С этим согласуются и результаты наших исследований, в которых было показано, что стойкая ап-регуляция синтеза BDNF является одним из механизмов, вовлекающихся в формирование кросс-толерантности между гипоксией и психоэмоциональным стрессом, индуцируемой гипоксическим гипобарическим пре- и посткондиционированием [2, 4].

Между уровнем BDNF и силой стрессирующего воздействия показана положительная корреляция [65], однако воздействие высокой интенсивности или длительности, сопровождающиеся большим выбросом глюкокортикоидных гормонов, напротив, снижало его уровень [17, 61]. При выполнении физических тренировок различной интенсивности и длительности вместе с гипоксическими, а также без них, была обнаружена разница влияния режимов гипоксических воздействий на уровни нейротрофинов. В частности, высокоинтенсивные интервальные тренировки давали более выраженный результат, чем умеренные непрерывные [10, 31, 62]. Причем уровень BDNF увеличивали как длительные (недели, месяцы), так и краткие тренировочные воздействия [67].

Учитывая тот факт, что дефицит BDNF, по-видимому, является важным элементом патогенеза многих нейродегенеративных и психических заболеваний (напр., нейротрофическая теория депрессии), этот нейротрофин является перспективной мишенью для возможных терапевтических воздействий. Сведения, изложенные в настоящем обзоре, свидетельствуют, что подходы к индукции перекрестной адаптации могут быть успешно использованы в целях повышения уровня эндогенного BDNF. В этом отношении данные немедикаментозные подходы уже в настоящее время могут заменить фармакологические препараты, в том числе и геннотерапевтические, относительно которых до сих пор не удается решить ряд проблем со стабильностью, проникновением через гематоэнцефалический барьер и таргетностью доставки.

Эндогенные опиоиды

Эндогенной опиоидной системе, как одной из стресс-лимитирующих, принадлежит важная роль в регуляции поведенческой стрессорной реакции, работы ГГАС, а также ответа автономной нервной системы [16]. Кооперацию их работы подчеркивает единый предшественник опиоидных пептидов и АКТГ – проопиомеланокортин (ПОМК), который в зависимости от места синтеза и стимулов расщепляется на соответствующие фрагменты.

Согласно ряду исследований, опиоидная система принимает непосредственное участие в развитии стрессорной гомотипической и перекрестной адаптации [27]. Давно известно, что адаптация к высокогорным условиям сопровождается увеличением активности эндогенной опиоидной системы [7, 8], а стрессорные воздействия разной природы приводят к временному увеличению уровней β-эндорфина и мет-энкефалина, и возникновению стресс-индуцированной анальгезии [83].

Эффект анальгезии, вызванной стрессом, являющийся хорошо изученным вариантом перекрестной адаптации, был впервые открыт в 1976 году, а его проявления блокировались применением антагониста мю-опиоидных рецепторов налоксона [87]. Использование тиорфана, ингибитора энкефалиназы А, субстратами которой являются эндогенные опиоидные пептиды, усиливало эффект стресс-индуцированной анальгезии [28]. У животных с выработанной толерантностью к морфину развития подобной стрессорной анальгезии не происходило, в то время как длительное применение опиоидных антагонистов, наоборот, ее потенцировало [12]. Иммобилизационный стресс усиливал фармакологическую анальгезию по сравнению с животными, которым только вводили опиоиды [24].

Введение налоксона также предотвращало развитие перекрестной адаптации между вынужденным плаванием и иммобилизационным стрессом [24, 26]. Все эти факты подтверждают вовлечение эндогенных опиоидных пептидов в молекулярные механизмы феномена перекрестной адаптации в разных вариантах стрессоров, в том числе не связанных с болевыми воздействиями.

Воспаление и белки антиоксидантной защиты

В экспериментальных моделях было опробовано применение медиаторов и индукторов воспаления как первичного стрессора для возникновения перекрестной адаптации: в качестве таких воздействий использовались бактериальный липополисахарид (ЛПС), провоспалительные интерлейкины и фактор некроза опухоли TNFα.

Стимуляция экспрессии провоспалительных цитокинов при помощи ЛПС приводила к возникновению перекрестной адаптации к ишемии в почках, сердце и мозге [33, 41], а прекондиционирование интерлейкинами защищало нейроны области CA1 гиппокампа от ишемии [64]. Такой эффект, по-видимому, был обусловлен увеличением активности супероксиддисмутазы и эндотелиальной синтазы оксида азота [20], а также сопровождался увеличением уровней АКТГ и мРНК ПОМК и кортиколиберина, модуляцией центральными катехоламинами работы ГГАС [49].

Доклинические модели инсульта показали, что первичный воспалительный стресс с TNFα может приводить к развитию перекрестной адаптации к гипоксии/ишемии и индукции цитопротекции [54]. Гипоксическое прекондиционирование снижало ишемическое повреждение мозга путем ингибирования сигнального пути TLR4/NF-κB, подавления аномальной активации микроглии и последующей воспалительной реакции [85].

Показано, что интервальная гипоксическая тренировка в сочетании с физической нагрузкой также достоверно изменяет параметры оксидативного стресса, уровни цитокинов, активность супероксиддисмутазы и эндотелиальной синтазы оксида азота [15]. Описано стимулирующее влияние гипоксических тренировок и гипоксического прекондиционирования на транскрипционный фактор Nrf2, регулирующий экспрессию белков антиоксидантной защиты, что может объяснить их выраженный нейропротективный эффект [32].

ГАМК

По классическим представлениям Ф.З. Меерсона и М.Г. Пшенниковой, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является одним из главных стресс-лимитирующих нейромедиаторов [7, 8]. Повторяющиеся воздействия стрессорных стимулов увеличивают синтез ГАМК в мозге, причем ее уровень положительно коррелирует с развитием адаптации к стрессу и анксиолитической реакции [19].

Периодический иммобилизационный стресс приводил к отсутствию анксиогенной реакции на введение FG7142 (обратного агониста бензодиазепинового участка ГАМК-рецепторов) [25]. А гипоксическое и ишемическое прекондиционирование через активацию PKCε приводило к увеличению выброса ГАМК, тем самым поддерживая оптимальный баланс нейромедиаторов в мозге, необходимый для про-адаптивного стрессорного ответа [29]. Повторяющиеся стрессорные воздействия, по-видимому, приводят к развитию адаптивных изменений, в том числе связанных с увеличением уровня ГАМК, что может модулировать поведенческий ответ на гомотипические или новые гетеротипические стрессоры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адаптация, как процесс достижения нового уровня активности механизмов управления функциональными системами, обеспечивает возможность длительной активной жизнедеятельности в изменяющихся, зачастую в неблагоприятную сторону, условиях. Однако привыкание к угрожающим жизни факторам может поставить выживание особи под угрозу. Вероятно, именно вследствие этого к неблагоприятным стимулам очень высокой, сублетальной и летальной интенсивности привыкание, как правило, не развивается. Существование перекрестной адаптации и перекрестной сенситизации, по-видимому, контролирует оптимальный баланс между восприимчивостью и устойчивостью к таким важным стрессорам, а активация общего набора эффекторов является физиологической основой как перекрестной, так и гомотипической адаптации. По современным представлениям, основными эффекторами перекрестной адаптации являются:

умеренное повышение стрессореактивности ГГАС и уровня глюкокортикоидной рецепции в гиппокампе, повышение продукции BDNF и БТШ, посттрансляционные модификации гистонов, потенциация срочной активации HIF-1. Роль симпатической и парасимпатической регуляции, опиоидной, ГАМК и антиоксидантных систем еще требует своего изучения.

В заключении следует подчеркнуть, что феномен перекрестной адаптации обладает большой практической значимостью и перспективностью для здравоохранения, поэтому необходима разработка и совершенствование подходов для направленной индукции перекрестной устойчивости и активации лежащих в ее основе механизмов. Можно ожидать, что помимо повышения адаптивных возможностей и стрессоустойчивости организма, активация данных механизмов окажет благоприятный эффект на состояние и функционирование ряда систем, органов и тканей, а также на нейропластичность, ангиогенез, эритропоэз, психоэмоциональный статус и поведение. С целью последующей трансляции методов и подходов перекрестной адаптации в здравоохранение и спорт целесообразны дальнейшие фундаментальные исследования механизмов данного феномена, а также поиск наиболее эффективных стрессоров-индукторов.

Работа поддержана грантом на создание и развитие научного центра мирового уровня “Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости” (соглашение с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2020-921 от 16.11.2020 и № 075-15-2022-303 от 21.04.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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.
2. *Баранова К.А., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О.* Нейротрофин BDNF вовлекается в формирование и предотвращение постстрессовых психопатологий // Нейрохимия. 2015. Т. 32. № 2. С. 131–131.
3. *Баранова К.А., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О.* Динамика экспрессии HIF-1a в мозге крыс на разных этапах формирования экспериментального посттравматического стрессового расстройства и его коррекции умеренной гипоксией // Нейрохимия. 2017. Т. 34. № 2. С. 137–145.
4. *Зенько М.Ю., Рыбникова, Е.А., Глущенко Т.С.* Экспрессия нейротрофина BDNF в гиппокампе и неокортексе у крыс при формировании постстрессового тревожного состояния и его коррекции гипоксическим посткондиционированием // Морфология. 2014. Т. 146. № 5. С. 14–18.
5. *Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А.* Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Часть 1. Адаптация, перекрестная адаптация и перекрестная сенсибилизация // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 3.
6. *Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А.* Роль глюкокортикоидных гормонов в стресс-протективных эффектах гипоксического посткондиционирования в моделях депрессии и посттравматического стрессового расстройства у крыс // Журн. высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. 2020. Т. 70. №. 6. С. 825–836.
7. *Меерсон Ф.З.* Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М.: Дело, 1993. 138 с.
8. *Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г.* Физиология адаптационных процессов. М.: Наука, 1986. 638 с.
9. *Рыбникова Е.А.* Нейропротективные эффекты и механизмы гипоксического прекондиционирования. Дисс. ... д.б.н. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2010.
10. *Afzalpour M.E., Chadorneshin H.T., Foadoddini M., Eivari H.A.* Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain // Physiol. Behav. 2015. V. 147. P. 78–83.
11. *Agrawal A., Jaggi A.S., Singh N.* Pharmacological investigations on adaptation in rats subjected to cold water immersion stress // Physiol. Behav. 2011. V. 103. P. 321–329.
12. *Amir S., Amit Z.* Enhanced analgesic effects of stress following chronic administration of naltrexone in rats // Eur. J. Pharmacol. 1979. V. 59. P. 137–140.
13. *Amorim F.T., Fonseca I.T., Machado-Moreira C.A.* Insights into the role of heat shock proteins 72 to whole-body heat acclimation in humans // Temperature. 2015. V. 2. P. 499–505.
14. *Armario A., Castellanos J.M., Balasch J.* Effect of chronic noise on corticotropin function and on emotional reactivity in adult rats // Neuroendocrinol. Lett. 1984. V. 6. № 2. P. 121–127.
15. *Balestra C., Lambrechts K., Mrakic-Sposta S. et al.* Hypoxic and hyperoxic breathing as a complement to low-intensity physical exercise programs: a proof-of-principle study // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 2. № 2. P. 9600.
16. *Bali A., Randhawa P.K., Jaggi A.S.* Stress and opioids: role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. V. 51. P. 138–150.
17. *Becke A., Müller P., Dordevic M. et al.* Daily intermittent normobaric hypoxia over 2 weeks reduces BDNF plasma levels in young adults – a randomized controlled feasibility study // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 1337.
18. *Bergeron M., Gidday J., Yu A. et al.* Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain // Ann. Neurol. 2000. V. 48. P. 285–296.
19. *Biggio G., Concas A., Mele S. et al.* Changes in GABAergic transmission induced by stress, anxiogenic and anx-

iolytic β-carbolines // Brain research bulletin. 1987. V. 19. № 3. P. 301–308.

20. *Bordet R., Deplanque D., Maboudou P. et al.* Increase in endogenous brain superoxide dismutase as a potential mechanism of lipopolysaccharide-induced brain ischemic tolerance // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2000. V. 20. P. 1190–1196.
21. *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.
22. *Bruns A.F., Yuldasheva N., Latham A.M. et al.* A heat-shock protein axis regulates VEGFR2 proteolysis, blood vessel development and repair // PLoS One. 2012. V. 7. P. e48539.
23. *Cai Z., Manalo D.J., Wei G. et al.* Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury // Circulation. 2003. V. 108. P. 79–85.
24. *Calcagnetti D.J., Fleetwood S.W. Holzman S.G.* Behavioral profile of the potentiation of opioid analgesia by restraint stress // Pharmacol. Biochem. Behav. 1990. V. 37. P. 193–199.
25. *Cancela L.M., Bregonzio C., Molina V.A.* Anxiolytic-like effect induced by chronic stress is reversed by naloxone pretreatment // Brain Res. Bull. 1995. V. 36. P. 209–213.
26. *Cancela L.M., Rossi S., Molina V.A.* Effect of different restraint schedules on the immobility in the forced swim test: modulation by an opiate mechanism // Brain Res. Bull. 1991. V. 26. P. 671–675.
27. *Chauhan E., Bali A., Singh N., Jaggi A.S.* Pharmacological investigations on cross adaptation in mice subjected to stress immobilization // Life Sci. 2015. V. 127. P. 98–105.
28. *Chipkin R.E., Latranyi M.B., Lorio L.C.* Potentiation of stress-induced analgesia (SIA) by thiorphan and its block by naloxone // Life Sci. 1982. V. 31. P. 1189–1192.
29. *DeFazio R.A., Raval A.P., Lin H.W. et al.* GABA synapses mediate neuroprotection after ischemic and epsilon-PKC preconditioning in rat hippocampal slice cultures // J. Cereb. Blood. Flow Metab. 2009. V. 29. № 2. P. 375–384.
30. *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.
31. *Dominguez-Sanchez M.A., Bustos-Cruz R.H., Velasco-Orjuela G.P. et al.* Acute effects of high intensity, resistance, or combined protocol on the increase of level of neurotrophic factors in physically inactive overweight adults: the BrainFit Study // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 741.
32. *Dringen R., Brandmann M., Hohnholt M.C., Blumrich E.M.* Glutathione-Dependent Detoxification Processes in Astrocytes // Neurochem. Res. 2015. V. 40. P. 2570–2582.
33. *Eising G.P., Mao L., Schmid-Schönbein G.W. et al.* Effects of induced tolerance to bacterial lipopolysaccharide on myocardial infarct size in rats // Cardiovasc. Res. 1996. V. 31. P. 73–81.
34. *Ely B.R., Lovering A.T., Horowitz M., Minson C.T.* Heat acclimation and cross tolerance to hypoxia: bridging the gap between cellular and systemic responses // Temperature 2014. V. 1. P. 107–114.
35. *Fehrenbach E., Niess A.M., Veith R. et al.* Changes of HSP72-expression in leukocytes are associated with adaptation to exercise under conditions of high environmental temperature // J. Leukoc. Biol. 2001. V. 69. P. 747–54.
36. *Gasch A.P., Spellman P.T., Kao C.M. et al.* Genomic expression programs in the response of yeast cells to environmental changes // Molecular biology of the cell. 2000. V. 11. № 12. P. 4241–4257.
37. *Gidday J.M.* Extending injury- and disease-resistant CNS phenotypes by repetitive epigenetic conditioning // Front. Neurol. 2015. V 6. P. 42.
38. *Gold P.W., Chrousos G.P.* Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states // Molecular psychiatry. 2002. V. 7. № 3. P. 254–275.
39. *Hale H.B.* Cross-adaptation // Environ. Res. 1969. V. 2. P. 423–434
40. *Hassan A., Arnold B.M., Caine S. et al.* Acute intermittent hypoxia and rehabilitative training following cervical spinal injury alters neuronal hypoxia- and plasticity-associated protein expression // PLoS One. 2018. V. 13. № 5. P. e0197486.
41. *Heemann U., Szabo A., Hamar P. et al.* Lipopolysaccharide pretreatment protects from renal ischemia/reperfusion injury: possible connection to an interleukin-6-dependent pathway // Am. J. Pathol. 2000. V. 156. P. 287–293.
42. *Hemani S., Lane O., Agarwal S. et al.* Systematic review of erythropoietin (EPO) for neuroprotection in human studies // Neurochemical Research, 2021. V. 46. № 4. P. 732–739.
43. *Hiestand W.A., Stemler F.W., Jasper R.L.* Increased anoxic resistance resulting from short period heat adaptation // Proceedings of the Society for experimental biology and medicine. 1955. V. 88. № 1. P. 94–95.
44. *Horowitz M.* Heat acclimation-mediated cross-tolerance: origins in within-life epigenetics? // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 548.
45. *Khassaf M., Child R.B., McArdle A. et al.* Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise // J Appl Physiol. 2001. V. 90. P. 1031–1035.
46. *Kim T.K., Na H.J., Lee W.R. et al.* Heat shock protein 70-1A is a novel angiogenic regulator // Biochem Biophys Res Commun. 2016. V. 469. P. 222-228.
47. *Klaperski S., Von Dawans B., Heinrichs M., Fuchs R.* Does the level of physical exercise affect physiological and psychological responses to psychosocial stress in women? // Psychol. Sport Exerc. 2013. V. 14. № 2. P. 266–274.
48. *Kojima D., Nakamura T., Banno M. et al.* Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males // International Journal of Hyperthermia. 2018. V. 34. № 6. P. 834–839.
49. *Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M.* Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genet-

ic approaches // Physiological reviews. 2009. V. 89. № 2. P. 535–606.

50. *Lee B.J., Miller A., James R.S. et al.* Cross acclimation between heat and hypoxia: Heat acclimation improves cellular tolerance and exercise performance in acute normobaric hypoxia // Front. Physiol. 2016. V. 7. P. 78.
51. *Levine B., Stray-Gundersen J.* Living high-training low: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance // J. Appl. Physiol. 1997. V. 83. P. 102–112.
52. *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.
53. *Liu J., Ginis I., Spatz M. et al.* Hypoxic preconditioning protects cultured neurons against hypoxic stress via TNF-alpha and ceramide // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2000. V. 278. P. 144–153
54. *Lunt H.C., Barwood M.J., Corbett J., Tipton M.J.* Cross-adaptation: habituation to short repeated cold-water immersions affects the response to acute hypoxia in humans // J. Physiol. 2010. V. 588. № 18. P. 3605–3613.
55. *Mallet R.T., Burtscher J., Manukhina E.B. et al.* Hypoxic-hyperoxic conditioning and dementia // Diagnosis and Management in Dementia. 2020. P. 745–760.
56. *Maloyan A., Eli-Berchoer L., Semenza G.L. et al.* HIF-1 alpha-targeted pathways are activated by heat acclimation and contribute to acclimation-ischemic cross-tolerance in the heart // Physiol. Genomics 2005. V. 23. P. 79–88.
57. *Matz J.M., LaVoi K.P., Moen R.J. et al.* Cold-induced heat shock protein expression in rat aorta and brown adipose tissue // Physiol Behav. 1996. V. 60. P. 1369–1374.
58. *McEwen B.S., Stellar E.* Stress and the individual. Mechanisms leading to disease // Arch. Intern. Med. 1993. V. 153. P. 2093-2101.
59. *Meerson F.Z., Malyshev I.Yu., Zamotrinsky A.V.* Adaptive protection of the heart and stabilization of myocardial structures // Basic Res. Cardiol. 1991. V. 86. P. 87–98.
60. *Mefferd R.B. Jr., Hale H.B.* Effects of thermal conditioning on metabolic responses of rats to altitude // Am. J. Physiol. 1958. V. 195. P. 735.
61. *Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P.* Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain // Front. Cell Neurosci. 2019. V. 13. P. 363.
62. *Naghibzadeh M., Ranjbar R., Tabandeh M.R., Habibi A.* Effects of two training programs on transcriptional levels of neurotrophins and glial cells population in hippocampus of experimental multiple sclerosis // Int. J. Sports Med. 2018. V. 39. P. 604–612.
63. *Neumann J.T., Thompson J.W., Raval A.P. et al.* Increased BDNF protein expression after ischemic or PKC epsilon preconditioning promotes electrophysiologic changes that lead to neuroprotection // J. Cereb Blood Flow Metab. 2015. V 35. № 1. P. 121–130.
64. *Ohtsuki T., Ruetzler C.A., Tasaki K. et al.* Interleukin-1 mediates induction of tolerance to global ischemia in gerbil hippocampal CA1 neurons // J. Cereb. Blood Flow Metab. 1996. V. 16. P. 1137–1142.
65. *Pereira E.S., Walter K.N., Atilio S.C. et al.* Significant acute response of brain-derived neurotrophic factor following a session of extreme conditioning program is correlated with volume of specific exercise training in trained men // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 823.
66. *Pfister H.P., King M.G.* Adaptation of the glucocorticosterone response to novelty // Physiol. Behav. 1976. V. 17. № 1. P. 43–46.
67. *Pinho R.A., Aguiar A.S., Radak Z.* Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: An interplay between muscle and brain // Antioxidants. 2019. V. 8. № 11. P. 529.
68. *Ribeil J.-A., Zermati Y., Vandekerckhove J. et al.* Hsp70 regulates erythropoiesis by preventing caspase-3-mediated cleavage of GATA-1 // Nature. 2007. V. 445. P. 102–105.
69. *Rybnikova E., Nalivaeva N.* Glucocorticoid-dependent mechanisms of brain tolerance to hypoxia // International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22. № 15. P. 7982.
70. *Ryou M.G., Chen X., Cai M., Wang H. et al.* Intermittent hypoxia training prevents deficient learning-memory behavior in mice modeling Alzheimer's disease: a pilot study // Front. Aging. Neurosci. 2021. V. 13. P. 674688.
71. *Sabban E.L., Serova L.I.* Influence of prior experience with homotypic or heterotypic stressor on stress reactivity in catecholaminergic systems // Stress. 2007. V. 10. P. 137–143.
72. *Salgado R.M., White A.C., Schneider S.M. et al.* A novel mechanism for cross-adaptation between heat and altitude acclimation: the role of heat shock protein 90 // Physiol. J. 2014. V. 2014. P. 1–12.
73. *Schommer N.C., Hellhammer D.H., Kirschbaum C.* Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress // Psychosomatic medicine. 2003. V. 65. № 3. P. 450–460.
74. *Selye H., Bajusz E.* Prevention of cross-resistance to cardiotoxic agents by low chloride intake // Am. J. Pathol. 1961. V. 38. P. 481–493.
75. *Semenza G.L.* Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level // Physiology. 2004. V. 19. P. 176–182.
76. *Simpkiss J.L., Devine D.P.* Responses of the HPA axis after chronic variable stress: effects of novel and familiar stressors // Neuroendocrinology Letters. 2003. V. 24. № 1/2. P. 97-103.
77. *Stary C.M., Hogan M.C.* Cytosolic calcium transients are a determinant of contraction-induced HSP72 transcription in single skeletal muscle fibers // J. Appl. Physiol. 2016. V. 120. P. 1260–1266.
78. *Taylor L., Midgley A., Chrismas B.* The effect of acute hypoxia on heat shock protein 72 expression and oxidative stress in vivo // Eur. J. Appl. Physiol. 2010. V. 109. P. 849–55.
79. *Taylor L., Midgley A.W., Chrismas B. et al.* Daily hypoxia increases basal monocyte HSP72 expression in healthy human subjects // Amino Acids. 2011. V. 40. P. 393–401.

80. *Tetievsky A., Horowitz M.* Posttranslational modifications in histones underlie heat acclimation-mediated cytoprotective memory // J. Appl. Physiol. 2010. V. 109. P. 1552–1561.

81. *Tetievsky A., Cohen O., Eli-Berchoer L. et al.* Physiological and molecular evidence of heat acclimation memory: a lesson from thermal responses and ischemic cross-tolerance in the heart // Physiol. Genomics. 2008. V. 34. P. 78–87.

82. *Tissiéres A., Mitchell H.K., Tracy U.M.* Protein synthesis in salivary glands of Drosophila melanogaster: relation to chromosome puffs // Journal of molecular biology. 1974. V. 84. № 3. P. 389–398.

83. *Van Loon G.R., Pierzchala K., Houdi A.A. et al.* Tolerance and cross-tolerance to stress-induced increases in plasma met-enkephalin in rats with adaptively increased resting secretion // Endocrinology. 1990. V. 126. № 4. P. 2196–2204.

84. *Verges S., Chacaroun S., Godin-Ribuot D., Baillieul S.* Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality // Front. Pediatr. 2015. V. 3. P. 58.

85. *Wang P.F., Xiong X.Y., Chen J. et al.* Function and mechanism of toll-like receptors in cerebral ischemic tolerance: from preconditioning to treatment // J. Neuroinflammation. 2015. V. 12. P. 80.

86. *Weiss J.M., Glazer H.I., Pohorecky L.A. et al.* Effects of chronic exposure to stressors on avoidance escape behavior and on brain norepinephrine // Psychosom. Med. 1975. V. 37. P. 522–534.

87. *Yamada K., Nabeshima T.* Stress-induced behavioral responses and multiple opioid systems in the brain // Behavioural Brain Research. 1995. V. 67. № 2. P. 133–145.

Cross-Adaptation: From F.Z. Meerson to the Modern State of the Problem Part 2. Mechanisms of Cross-Adaptation

M. Y. Zenko[1, *] and E. A. Rybnikova[1, **]

[1]*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, 199034 Russia*

**e-mail: zenkomy@infran.ru*

***e-mail: rybnikovaea@infran.ru*

Abstract—The review is focused on the physiological mechanisms underlying the phenomenon of cross-adaptation in humans and animals to damaging and stressful factors, which seems to be an actual task in view of the promising application of cross-tolerance induction approaches within adaptation and preventive medicine. The review briefly summarizes the main studied variants of cross-adaptation to various adverse impact and types of factors leading to its formation. The accumulated literature and our own data on possible molecular bases for the formation of cross-adaptation and resistance are summarized.

Keywords: cross-adaptation, training, hypoxic training, tolerance, resistance, structural trace, acclimatization, preconditioning