

# АДАПТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: СТРАТЕГИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРИСПОСОБЛЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА К КРИТИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ\*

О. С. Глазачев, С. Ю. Крыжановская

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

## Adaptive Medicine: Human Psychophysiological Adaptation Strategy to a Critically Altered Environment

O. S. Glazachev, S. Yu. Kryzhanovskaya

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

В условиях обостряющихся противоречий между состоянием критически измененной социо-природной среды и возможностями современного человека приспосабливаться к новым стремительно возникающим вызовам и стрессорам нарастает потребность поиска новых техник расширения «внутренних пределов» (А. Печчеи) человека, его адаптационного потенциала. В работе представлены современные научные данные, подтверждающие возможность и необходимость применения принципов и технологий междисциплинарного направления — адаптационной медицины в жизни каждого человека любого возраста и состояния здоровья. Накопленный фактический материал с момента появления теории Г. Селье и по настоящее время доказывает эффективность феномена управляемой долгосрочной перекрестной адаптации в качестве профилактического и терапевтического средства, способного подготовить и защитить организм от повреждающих воздействий окружающей среды. Обсуждается проблема индивидуального дозирования процедур, основанных на принципах адаптационной медицины, как основного фактора, ограничивающего их широкое применение. Критерии оценки адекватности происходящих адаптивных изменений должны базироваться на глубоком понимании лежащих в их основе механизмов на разных уровнях: молекулярном, клеточном, организменном, социальном и рассматриваться в совокупности, с позиций системного подхода.

*Ключевые слова:* адаптационная медицина, «внутренние пределы» человека, резервы здоровья, прямые и перекрестные эффекты адаптации

In the context of growing contradictions between the state of the critically changed socio-natural environment and the possibilities of modern man to adapt to new rapidly emerging challenges and stressors, there is a growing need to search for new techniques for expanding human «internal limits» (A. Pechchei), his adaptive potential. Modern scientific data confirming the possibility and necessity of applying the principles and technologies of an interdisciplinary direction — adaptation medicine in life of every person of any age and health condition are substantiated in the paper. The accumulated research data from the moment of G. Selye's concept up to modern time proves the effectiveness of the phenomenon of controlled long-term cross-adaptation as a preventive and therapeutic measure capable of preparing and protecting the body from the damaging effects of the environment. The problem of individual dosing procedures based on the principles of adaptive medicine, as the main factor limiting their widespread use, is discussed. Criteria for assessing the adequacy of the ongoing adaptive changes should be based on a detailed understanding of the underlying mechanisms at different levels: molecular, cellular, organismic, social, and be considered together, from a systematic approach.

*Keywords:* adaptation medicine, «internal limits» of a person, health reserves, direct and cross-effects of adaptation

### Введение

Одной из главных характеристик современного мира, социо-природной системы как экологической ниши человека, является ее нестабильность, неравновесность, хаотичность, непредсказуемость. Механизмы поддержания гомеостаза человека и гомеостаза окружающей среды проясняет теория функциональных систем, созданная П. К. Анохиным. Равновесие должно

обеспечиваться за счет приспособления, сближения, «взаимосодействия исполнительных механизмов», встраивания каналов «гомеостаза» человека и природы [13].

По мнению Б. В. Прыкина «устойчивое развитие человека, общества и природы достигается перманентным приращением самоорганизации внутреннего состояния человека: духовности, ... культуры, здоровья, разума и интеллекта, формирующих опыт и мотивацию деятельности, которые позволяют получить при преоб-

разовании ограниченных ресурсов эмерджентный (синергетический) эффект, не нарушая при этом пределов соиздания над разрушением, обеспечивая «квазиравновесность» между гомеостазом человека и гомеостазом окружающей среды» [10].

Иными словами, закон экологии о единстве организма и среды, стремительное изменение среды обитания человека выдвигают проблему коадаптации, взаимного приспособления человека и природы. Но поскольку главной причиной деградации природной среды является человек — к себе и следует адресовать вопрос о причинах деантропологизации. По справедливому утверждению со-основателя Римского клуба А. Печчеи, человек настолько кардинально изменил природу, окружающую социо-природную среду, что для выживания и дальнейшего развития должен либо измениться сам, либо он исчезнет с лица Земли [9]. Автором декларированы основные, важнейшие цели, достижение которых в перспективе позволит сохранить гармонию Жизни на земле, среди которых, наряду с познанием «внешних пределов» планеты, сохранением культурного наследия, морали, защиты экосреды, оптимизации мировой производственной системы, построения мирового сообщества принятия решений, стоит проблема познания и расширения «внутренних пределов» человека, его морфофункционального потенциала, позволяющего сохранять здоровье в условиях критически измененной окружающей среды, противостоять напряжениям и стрессам неестественных и стремительных темпов современной жизни.

Парадокс: чем более «цивилизованным» становится человек, тем меньше оказываются его морфофункциональные адаптивные возможности противостоять «вызовам» современной внешней среды и тем больше он нуждается в искусственных средствах защиты (лекарства, виртуальная реальность, защитные средства), а это все больше отдаляет его от естественных, природных условий существования. Не случайно для расширения «внутренних пределов» человека, сохранения его здоровья и адаптационных ресурсов в последнее время предлагаются новые стратегии восстановительной, превентивной медицины (в европейских физиологических школах — «*recreational medicine*»), направленные на контакт с естественными, природными факторами [38, 40].

Поскольку человек является открытой системой, его контакты с внешними факторами достаточной интенсивности, вызывающие умеренные стресс-реакции (но не дистресс), приводят к сдвигу гомеостатических параметров, мобилизуют адаптивные механизмы, что модифицирует реакции организма на последующие средовые воздействия, даже иной природы [36]. Другими словами, не только человек преобразует окружающую среду, но и окружающая среда формирует человека, его психофизиологические особенности, поведение, что происходит на протяжении всех этапов как пре-, так и постнатального онтогенеза [35]. И этот факт ока-

залось возможным применять для повышения устойчивости, адаптивности организма человека к стрессорам различной природы — от физических до информационных (психологических, виртуальных), что в конечном итоге приводит к повышению ресурсов здоровья. В настоящей работе представлен краткий обзор исторических оснований, терминологии, экспериментальных и прикладных, клинических работ, раскрывающих молекулярно-клеточные, тканевые и системные механизмы формирования позитивных морфо-функциональных эффектов, интегрированных в развивающемся направлении «адаптационная медицина».

## Адаптационная медицина

На основе обобщения обширных экспериментальных и клинических данных Ф.З. Меерсон в конце прошлого века ввел понятие адаптационной медицины, которая является мультидисциплинарной проблемой и подразумевает применение эффектов адаптации к различным факторам среды в профилактических, реабилитационных и лечебных целях [2, 6]. Патологический процесс можно рассматривать как чрезвычайное воздействие на организм, а понятие «компенсация» — в рамках адаптации, поскольку организм использует собственные способности для ослабления (избегания, устранения) повреждений. В настоящее время это направление активно развивается рядом исследовательских групп [2, 12, 24, 25, 30—34, 41]. Адаптационная медицина предлагает эффективные немедикаментозные подходы к сохранению и развитию физиологических и психических функций, а также восстановлению их отклонений, повышению резервов здоровья и качества жизни [12].

В основе адаптационной медицины лежит понятие адаптационного синдрома Г. Селье, под которым понимают совокупность защитных реакций, возникающих в организме человека под воздействием повторяющихся интенсивных или длительных стрессоров, раздражителей и направленных на поддержание гомеостаза.

Адаптационный синдром в динамике развития предполагает три стадии: тревоги, резистентности и истощения. В здоровом организме адаптационная реакция должна завершаться на стадии резистентности, что приводит к повышению приспособительных возможностей организма не только к стрессору, запустившему адаптационный процесс, но и к другим факторам среды и повреждающим воздействиям, что определяется как прямые и перекрестные эффекты адаптации [2, 36].

Хотя общепринятого обозначения развития адаптивных эффектов до конца не сложилось, в клинической, профилактической и спортивной медицине преимущественно используются термины «пре- и посткондиционирование» (из англоязычных источников «*conditioning*» — приспособление, привыкание, акклиматизация), а также «тренировки». Четкого разграничения между понятиями «кондиционирование» и «тренировки» нет. Предполагается, что под первым

понимают эффекты срочной, а под вторым — долговременной адаптации. Срочными, как правило, называют эффекты, развивающиеся после однократного воздействия, а долговременными — в результате многократных, повторяющихся воздействий. Считается, что срочные эффекты неспецифичны и непродолжительны (от часа до 5 суток), подчеркивается их общность для раздражителей разной модальности. Долговременные эффекты более специфичны и могут сохраняться как минимум в течение месяца [6, 12, 14, 24].

С. Е. Миггу с соавторами первым описал феномен «ишемического прекодиционирования» — уменьшение повреждающего действия ишемии на сердце (при оперативных вмешательствах) после предварительно выполненных кратких эпизодов окклюзии коронарных артерий [28]. Сейчас феномен локального и дистанционного ишемического прекодиционирования используют при подготовке к плановым оперативным вмешательствам [12, 24, 31, 41], соревнованиям, резким изменениям климатических условий [21, 26, 41]. Однако, поскольку точное время возникновения чрезвычайной ситуации (инсульт, инфаркт миокарда и пр.) не всегда предсказуемо, большой интерес представляет защитный эффект воздействий, применяемых после возникновения и переживания индивидуумом критического события — «посткодиционирование» [22, 34].

### **Положительные и отрицательные эффекты перекрестной адаптации**

Защитные адаптивные эффекты не являются строго специфичными. Например, акклиматизация к высокой температуре окружающей среды повышает также резистентность организма к гипоксии и физической нагрузке [26], миокарда к ишемии-реперфузии [31]. Электростимуляция ноцицепторов кожи абдоминальной области в течение 20 минут, используемая в качестве пре- и пост-кодиционирующего стимула в эксперименте на мышах, привела к уменьшению площади моделируемого инфаркта на 86% и на 80% соответственно [34]. В этих случаях адаптацию называют перекрестной, т.е. устойчивость организма к воздействиям факторов среды повышается под влиянием раздражителей иной модальности. Очевидно, что любое воздействие, вызывающее значимый сдвиг гомеостатических показателей, оказывает влияние на все компоненты функциональных систем, задействованных в ответной реакции [6]. Так как в адаптацию всегда вовлекается большое число «исполнителей» и регуляторных механизмов, эффекты перекрестной адаптации множественны и обязательно включают в себя поведенческие, метаболические, гормональные и вегетативные изменения. А если вспомнить принципиальную изоморфность архитектоники функциональных систем и универсальность их узловых механизмов [13], становится понятным, почему могут быть сходными физиологические эффекты, возникающие под влиянием качественно разных стимулов.

Термин «перекрестная адаптация» (ПА) не является сугубо медицинским. Он широко используется в психолого-педагогических исследованиях, где адаптация рассматривается на социальном уровне; а также в спортивно-педагогических, где ПА ассоциируется с явлением «переноса тренированности» [11]. Например, повысить устойчивость к физическим нагрузкам и гипоксии можно, применяя гипертермические воздействия [25, 26]. В физиологии чаще всего речь идет о перекрестной адаптации в сенсорных системах (например, адаптация холодовых рецепторов меняет чувствительность тепловых и т.д.).

В зависимости от поставленных задач исследователи акцентируют внимание на разных лечебных и профилактических эффектах ПА. Например, разделяют кардио-, гепато- или нейропротективные, метаболические, стимулирующие ангиогенез и остеогенез, силу, скорость и точность движений, направленные на снижение артериального давления, болевой чувствительности, токсических воздействий, повышение качества жизни и т. д., описанию которых посвящено большое число работ [2—5, 12, 14, 17—20, 22—34, 39—43].

Следует отметить, что под влиянием стрессора устойчивость может не только повышаться, но и снижаться. Так, достижение высоких спортивных результатов при выполнении определенного вида упражнений (например, анаэробных) может сопровождаться снижением выносливости к аэробной нагрузке и общей резистентности организма [11]. Направленность эффекта ПА (положительный или отрицательный) зависит как от параметров воздействия, так и индивидуальных характеристик организма, особенно уже подвергнутого стрессовому воздействию. Речь идет, во-первых, об условиях и образе жизни, во-вторых, об окружающей среде, в-третьих, о сопутствующих заболеваниях. Очевидно, что терапия с помощью ПА должна иметь ограничения и противопоказания. И в настоящее время выбор и дозирование стресс-факторов для ПА являются основными препятствиями ее широкого внедрения в клинику [12, 25, 41].

Проблема отрицательной ПА является мультифакторной и многозначной. Например, синдром хронической усталости, при котором наблюдаются нарушения эмоциональной сферы, нейроэндокринной регуляции, снижение работоспособности, общей резистентности и качества жизни [43], рассматривается психологами, педагогами, тренерами, физиологами, врачами разных специальностей. Очевидно, что хроническая усталость ухудшает течение сопутствующих (коморбидных) заболеваний, и наоборот, последние усиливают такие проявления как головные боли, миалгии, ипохондрия, нарушения сна. Это требует дополнительной коррекции, в том числе немедикаментозными методами [25, 43]. Следовательно, развитие дезадаптации не является противопоказанием к применению ПА. Наоборот, грамотное использование методов адаптационной медицины помогает восстановлению физиологических и психических функций [25, 39,

43]. Например, гипоксически-гипероксические тренировки способствовали реабилитации спортсменов с синдромом перетренированности [39], кардиологических пациентов [14, 20]. Физическая активность оказывает положительные эффекты даже при тяжелых депрессивных расстройствах [30].

С другой стороны, известно, что снижение возмущающих воздействий внешней среды ниже определенного уровня тоже вызывает серьезные негативные последствия. Так, гипокинезия вызывает изменения, которые в последнее время в литературе называют «синдромом физической неактивности», проявляющийся в низких работоспособности и неспецифической резистентности организма, иммунологической реактивности, изменением болевой чувствительности, а также развитием десинхронозов и психических нарушений [16, 42].

### Выбор модальности стимулов и режима кондиционирования

Эффекты ПА могут формироваться под влиянием любых раздражителей. В адаптационной медицине в качестве кондиционирующих стимулов применяются физическая нагрузка, гипоксия, гипероксия, локальная и дистантная ишемия-реперфузия, высокая или низкая внешняя температура, механическая и электрическая стимуляция кожи, химические вещества и т. д. [2—5, 20—34]. Эти воздействия являются аналогами естественных факторов внешней среды. Выбор конкретного вида стимула чаще всего определяется экономическими факторами: наличием оборудования, позволяющего четко дозировать воздействия, подготовленного персонала, а также физическими и психическими возможностями индивидуума [2, 12, 25].

Варьируют в широких диапазонах интенсивность, продолжительность сочетанного и/или последовательного, локального и системного действия раздражителей. При этом полученные эффекты оказываются схожими [2, 12, 25, 41]. Уже само понятие «Общий адаптационный синдром», введенное Г. Селье, определяет независимость проявлений адаптации от модальности стимула. А четкая фазность развития этого процесса говорит в пользу большего значения количественных характеристик — продолжительности и интенсивности воздействий, чем качественных. Известно, что раздражитель должен быть достаточной силы, чтобы активировать адаптивные механизмы, но не превышать порог повреждения [2, 5, 12, 41].

Для многих факторов определены оптимальные характеристики применения у относительно здоровых лиц. Так, наиболее эффективна оказалась интермиттирующая гипоксия или интервальные гипоксические тренировки, продолжительностью не менее 30 минут, но и не более 6 часов в день, с 10—15% содержанием кислорода во вдыхаемой через ротоносовую маску газовой смеси [21, 41]. Для получения долгосрочных эффектов необходимо не менее 6 повторений [12], что оказало

справедливо и для гипертермических воздействий [2, 3]. Тем не менее, подбор адекватной стратегии пока остается дискуссионным [12, 25, 41].

В целом, можно сказать, что все используемые раздражители являются потенциально повреждающими, но ввиду кратковременного их влияния, не приводят к негативным последствиям для организма. Отсюда понятно, что для получения правильного результата необходимо постоянно оценивать полученные эффекты, сравнивая их с исходными и ожидаемыми показателями. Поэтому так важен поиск маркеров формирующейся ПА, которые будут объективны, точны и доступны для регистрации и мониторинга. Это могут быть физиологические параметры кардио-респираторной, нервной, мышечной и других систем, гематологические показатели, концентрация в крови гормонов и других биологически активных веществ [3, 8, 12, 23, 25, 41]. Желательно, чтобы эти маркеры позволяли отслеживать динамику различных эффектов ПА, для чего нужно понимать закономерности развития адаптивных процессов и механизмы их регуляции. Наличие в арсенале врача широкого спектра таких методик даст возможность индивидуально дозировать воздействия и своевременно изменять их режим для улучшения результатов и минимизации рисков, что особенно необходимо для адаптации пациентов с коморбидной патологией. Кроме того, поиск и направленный синтез молекулярных маркеров адаптации в будущем, вероятно, позволит корректировать эти процессы с помощью фармакологических препаратов [15, 22].

### Механизмы и индикаторы прямых и перекрестных эффектов адаптации

Выбор критериев адекватного воздействия для ПА определяется в первую очередь поставленными задачами и кратностью применения процедур. Известно, что срочную адаптацию организма к действию стрессора обеспечивает изменение активности вегетативной нервной системы, поэтому ее исследование используется достаточно часто [8, 25, 26, 29, 34, 41]. Доказательства рефлекторных механизмов кардиопротективного эффекта однократной электростимуляции кожи абдоминальной области представлены в работе [34]. Нарушение целостности симпатической рефлекторной дуги нивелирует полученные в эксперименте эффекты: увеличение коронарного кровотока и уменьшение размеров инфаркта миокарда.

При длительной адаптации происходят изменения вегетативного тонуса и реактивности, функции различных звеньев гормональной регуляции. Поэтому имеет смысл сравнение реакций нервной и эндокринной систем на стрессовые воздействия в динамике адаптационного процесса. Известно, например, что чувствительность клеток к инсулину повышает физическая нагрузка [2, 23], гипоксические тренировки [2, 12, 41]. Интересно, что нейропротективные эффекты долго-

срочной ПА выражены в центральной нервной системе лучше, чем в периферической. Так, авторы работы [33] показали, что при адаптации к гипертермии происходит увеличение силы и точности движений только за счет супраспинальных механизмов.

Распространено использование в качестве критериев устойчивости и работоспособности показателей энергетического обмена: температуры тела, количества потребленного кислорода, выделенного углекислого газа. Установлено, что срочная адаптация сопровождается увеличением интенсивности обменных процессов, в то время как долгосрочные механизмы направлены на снижение энергозатрат, что позволяет увеличить резерв работоспособности организма [8, 37, 41]. Достигается такой результат как за счет изменений в респираторных и кардиоваскулярных механизмах, так и за счет гематологических сдвигов (увеличение кислородной емкости и объема циркулирующей крови). Например, в исследовании [20] было показано повышение максимального потребления кислорода и физической толерантности при выполнении физической нагрузки у кардиологических пациентов с коморбидной патологией после 8 недель гипоксически-гипероксических тренировок. Интересны и другие позитивные метаболические эффекты ПА, критериями которых служат липидический профиль, состав и масса тела [12, 25, 29, 41].

Изучению ПА на молекулярном, субклеточном, клеточном уровнях посвящено большое число работ. Еще Ф. З. Меерсон указывал на то, что в основе адаптивных эффектов лежит изменение экспрессии генов. Как выясняется, этот процесс происходит довольно быстро и объясняет развитие не только длительных, «структурных» следов, но и срочных механизмов ПА. Так, например, даже после 15 минутной гипертермической процедуры в лейкоцитах человека активируется транскрипция генов, отвечающих за физиологическую реакцию клетки на термический стресс, в частности, белков теплового шока (heat shock proteins — HSP), вызывающих множественные защитные эффекты [18].

Происходит это за счет эпигенетических механизмов, регулирующих доступность ДНК к факторам транскрипции через ферментативные реакции, например, ацетилирование, фосфорилирование гистонов, метилирование ДНК [15, 24, 27]. В работе [27] авторы продемонстрировали, что физическая активность изменяет метилирование ДНК. Ацетилирование гистонов происходит в первые часы после гипоксического воздействия и может корректироваться дополнительными гипоксическими стимулами (посткондиционирование), а также введением деацетилаз по данным [15]. Недавно на большом экспериментальном и клиническом материале было показано, что чрезвычайные воздействия, оказанные в пренатальном периоде, оказывают влияние на поведение, уровень здоровья и устойчивость взрослого организма к стрессу именно за счет эпигенетических механизмов [35].

Анализируя имеющиеся в литературе и собственные сведения, М. Nowogitz и соавторы создали концепцию эпигенетического регулирования эффектов в динамике ПА на примере акклиматизации к гипертермии. Краткосрочная адаптация, занимающая не более одной недели, является малоэффективной, т.к. приводит к повышению энергозатрат и нарушению функции клеток, активации процессов воспаления. Маркером эпигенетических механизмов этого этапа могут служить некодирующие (микро) РНК, соотношение которых играет важную роль в синтезе HSP70 и 90 [24]. Действительно, согласно недавним данным [21] при адаптации к гипоксии в течение 4 дней в крови повышается уровень белков острой фазы воспаления, изменяется соотношение аполипопротеинов. Однако при последующем подъеме в горы у испытуемых достоверно ниже, чем в контрольной группе, были проявления горной болезни, воспаление, дислипидемия. В экспериментах на животных показана возможность использования введения экзосом — дериватов клеток, содержащих микро-РНК, в качестве посткондиционирующего стимула при развитии инфаркта миокарда. Авторы считают, что уменьшение размера инфаркта связано с изменением функции макрофагов, а также синтезом HSP [22].

Краткосрочная адаптация «запускает» развитие более специфичной и эффективной долгосрочной адаптации через активацию фосфорилирования и ацетилирования гистонов, которое проявляется в увеличении синтеза белков цитопротекции, модификации ионных каналов, ферментов, рецепторов [24]. В частности, речь идет о рецепторах к глутамату в головном мозге, кальциевых каналах и АТФ-азах в миокарде. Именно эти ответы, сохраняющиеся три и более недель, создают основу перекрестной устойчивости («cross-tolerance»), например, при защите мозга от посттравматических повреждений и сердца от ишемии-реперфузии. В дальнейшем, после прекращения стимуляции, эти эффекты ослабевают, но остается «дремлющая» память клетки, которая является основой реадaptации при повторных воздействиях [24].

Большой интерес с точки зрения маркеров адаптации представляют белки — регуляторы транскрипции. Например, гипоксией индуцированные факторы (hypoxia-inducible factors — HIF), уровень которых повышается не только под влиянием гипоксии, но и при других стрессах, например, при гипертермии [24, 37]. HIF оказывают защитные эффекты в разных тканях: активируют экспрессию эритропоэтина, фактора роста сосудов, индуцибельной нитрооксидсинтазы, трансферрина, гемоксигеназы-1, белков-переносчиков глюкозы, гликолитических ферментов [37]. Целью таких изменений является предотвращение избыточного образования активных форм кислорода (АФК), которые могут вызвать критические повреждения ДНК [37]. С другой стороны, сами АФК, являясь сигнальными молекулами, активируют транскрипционные факторы [12, 24], усиливая адаптивные перестройки. Таким образом, АФК

тоже вовлечены в развитие адаптивных процессов как позитивных, так и негативных для организма. В то же время, как ранее нами было показано, применение интервальных гипоксических и гипоксически-гипероксических тренировок при их индивидуальном дозировании не приводит к выраженному оксидативному (чрезмерному) стрессу у здоровых субъектов [5].

Следует отметить, что сдвиг баланса между образованием АФК и антиоксидантной защитой может отличаться в каждой конкретной ситуации. Следовательно, оценка оксидативного статуса тоже может служить одним из способов индивидуального подбора параметров процедур кондиционирования в адаптивной медицине.

Изменения, которые ассоциированы с повышенной продукцией пептида под названием ирисин, являющегося фрагментом белка фибронектина FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5), удивительны и многообразны. Например, описано превращение белой жировой ткани в бурую, увеличение энергообмена, уменьшение резистентности к инсулину, кардиопротективные эффекты, улучшение функции эндотелия, увеличение плотности костной ткани. Кроме того, активируется нейрогенез (за счет активации синтеза нейротрофических факторов), и даже замедляются процессы старения (показано увеличение длины теломеров хромосом) [7, 23]. Обнаружено, что образование этого пептида стимулируется физической нагрузкой и воздействием холода. Однако, учитывая сходство механизмов ПА, возможно, его продукция будет изменяться под влиянием и других индивидуально дозированных стресс-факторов, запускающих механизмы кондиционирования, что актуализирует мониторинг этого индикатора эффективности в динамике применения техник адаптационной медицины.

Одним из маркеров состояния головного мозга считают содержание в сыворотке крови мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), участвующего в регуляции синапто- и нейрогенеза [30]. Его уровень снижается при тяжелом стрессе, депрессии, но повышается при параллельной позитивной динамике когнитивных и психофизиологических функций под влиянием однократной физической нагрузки и курса физических тренировок [30], курса процедур повторяющихся гипертермических тренировок [3].

С точки зрения системного подхода к формированию ПА, все перечисленные механизмы регулируются гипоталамическими центрами с помощью прямых и обратных связей [13]. Следовательно, процессы адаптации происходят/запускаются и в нейронах гипоталамуса [19, 24, 42]. Например, синхронизация циркадианных ритмов со сменой дня и ночи зависит от влияния различных стрессоров, изменяющих синтез ирисина и BDNF в нейронах супрахиазматического ядра [42]. Признаками дезадаптации могут служить нарушения отрицательной обратной связи, например, в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [19]. Эпигенети-

ческое регулирование стресс-реактивности связано с экспрессией генов, кодирующих рецепторы к глюкокортикоидам [35]. Вероятно, эффективность применения ПА при аддиктивных расстройствах [4] связана с коррекцией активности и взаимовлияний мотивационных центров гипоталамуса.

Важнейшим прикладным критерием адекватности ПА на уровне целого организма служит оценка качества жизни пациентов, например, с помощью специальных опросников [2]. В частности, нами показано достоверное повышение субъективно воспринимаемых показателей качества жизни при длительной (в течение 10 недель) адаптации к периодической гипертермии [3], что подтверждается результатами других исследований [25]. Подобные позитивные эффекты ПА наблюдаются не только у молодых и относительно здоровых субъектов, но и у пожилых, у которых распространены коморбидные заболевания. Оценка качества жизни у более чем 1000 респондентов в возрасте 55—64 лет коррелировала с уровнем физической активности [32]. Повторяющиеся гипоксически-гипероксические воздействия улучшают субъективно воспринимаемые характеристики качества жизни, когнитивные функции и толерантность к физическим нагрузкам у гериатрических пациентов [17], у пациентов с ишемической болезнью сердца [14].

## Заключение

В современных условиях тотального психоэкологического неблагополучия проблема оптимизации отношений в системе «человек — окружающая среда», сохранения и укрепления здоровья и функциональных резервов человека является остро актуальной [1]. Безусловно, важны меры по использованию естественных, природных факторов среды в целях улучшения здоровья населения. Но в ситуации, когда возможности их применения ограничены, например, в условиях мегаполиса, альтернативой могут стать аппаратные технологии, моделирующие изолированные или комбинированные средовые воздействия на человека [1, 2].

Представленные в работе примеры демонстрируют потенциал адаптационной медицины в расширении арсенала аппаратных нелекарственных методов лечения и профилактики. Однако определение адекватности и эффективности отдельных технологий возможно лишь с учетом динамики известных и новых индикаторов, прогностическое значение каждого из которых пока изучается. В теоретическом плане большая часть исследований прямых и перекрестных эффектов адаптации к различным естественным и антропогенным стресс-факторам посвящена отдельным клеточным и молекулярным механизмам, в то время как взаимосвязь между ними остается до конца не изученной. Значительную сложность представляет экстраполяция на человека результатов, полученных в ряде экспериментальных работ, что и является предметом наших исследований, выпол-

няемых в русле трансляционной физиологии. Представляется, что закономерности развития процессов кондиционирования, направленного развития эффектов долговременной адаптации, носят общий характер и требуют как детального аналитического изучения, так и систематизации данных, развития доказательной базы концепции адаптационной медицины.

Тем не менее, применение техник адаптационной медицины уже сейчас получает распространение и становится частью повседневной жизни каждого современного человека. К арсеналу технологий, основанных на принципах ПА и используемых в медицинской практике, относятся физические тренировки в различных режимах, интервальные гипоксические тренировки, протоколы естественной акклиматизации, гипертермического кондиционирования, голодовой адаптации, техники электростимуляции и ряд других. Протоколы указанных технологий безопасны, не требуют применения медицинских/фармакологических препаратов, при адекватном индивидуально-дозированном применении позволяют существенно влиять на качество жизни, уровень здоровья и адаптационный

потенциал современного человека, расширяя «внутренние пределы» его коадаптации с современной социо-природной средой.

Еще раз подчеркнем, что наибольшее значение имеют прежде всего долгосрочные эффекты перекрестной адаптации, но даже их продолжительность ограничена во времени, что требует повторных курсов соответствующих процедур, направленного управления адаптационным потенциалом человека, с мониторингом позитивных и возможных побочных эффектов. Для этого требуется подготовка достаточного числа специалистов, способных обеспечить информационную поддержку распространения и грамотного применения технологий, базирующихся на принципах адаптационной медицины.

**\* Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ, грант № 19-013-00465 А «Прямые и перекрестные эффекты адаптации к системной гипертермии: влияние на качество жизни, нейрогормональный и психофизиологический статус человека».**

#### Литература

1. Глазачев С. Н., Глазачев О. С. Экологический взгляд на мир (вместо предисловия). Вестник Международной академии наук. Русская секция, 2018; 1: 5—8.
2. Глазачев О. С. Качество жизни в пожилом возрасте: возможности управления на основе принципов адаптационной медицины. Вестник Международной Академии Наук (Русская Секция). 2018; 1: 63—71.
3. Глазачев О. С., Крыжановская С. Ю., Дудник Е. Н., Запара М. А., Самарцева В. Г., Суста Д. 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; 5: 544—555.
4. Кершенгольц Б. М., Чернобровкина Т. В., Кершенгольц Е. Б., Колосова О. Н. Новые патогенетические подходы к коррекции аддитивных расстройств и заболеваний. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 7(2): 202—205.
5. Крыжановская С. Ю., Дудник Е. Н., Запара М. А., Самарцева В. Г., Глазачев О. С. Процедуры гипоксического кондиционирования не приводят к чрезмерной активации оксидативного стресса у практически здоровых обследуемых. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2019; 1: 89—99.
6. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М.: Дело. 1993. 138 с.
7. Мяделец О. Д., Мяделец В. О., Соболевская И. С., Кивизина Т. Н. Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью. Вестник ВГМУ. 2014; 5: 32—44.
8. Похачевский А. А., Крапивин О. В., Фалеев Д. А., Трунтягин А. А., Михалева В. Н. Закономерности формирования хронотропных резервов адаптации при физической нагрузке. Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. 2016; 7: 108—112.
9. Печчи А. Человеческие качества / Перевод с английского О. В. Захаровой с издания The Human Quality. «Pergamon Press» Oxford, 1977. М.: «Прогресс». 1980. 302 с.
10. Прыкин Б. В. Игра эффектов. Управление инновациями ради устойчивого самосохранения человека, общества, природы. М.: Академия. 2007. 340 с.
11. Разумов А. Н., Павлов А. С., Павлов С. Е. «Перекрестная адаптация» и законы «переноса тренированности». Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. 2016; 3: 42—52.
12. Серебровская Т. В., Шатило В. Б. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Обзор. Кровобог та гемостаз. 2014; 1—2: 16—33.
13. Судаков К. В. Избранные труды. Т. 1: Развитие теории функциональных систем. М.: ГУ НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН. 2007. 343 с.
14. Сыркин А. Л., Глазачев О. С., Копылов Ф. Ю., Дудник Е. Н., Загайна Е. Э., Туртер Д. С. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца: переносимость физических нагрузок и качество жизни. Кардиология. 2017; 5: 10—16.
15. Чурилова А. В., Глуценко Т. С., Ветровой О. В., Сариева К. В., Рыбникова Е. А., Тюлькова Е. И., Самойлов М. О. Модификация ацетилирования гистонов гипоксическим посткондиционированием: использование ингибиторов деацетилазы гистонов как способ фармакологической коррекции постгипоксических патологий. Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. 2017: 676—678.
16. Чуня Е. Н., Джелдубаева Э. Р., Рабаева М. Ю., Заячкова Т. В. Эффекты перекрестной адаптации при действии стресс-факторов различной природы и интенсивности. Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского: Биология. Химия. 2018; 3: 182—195.
17. Bayer U., Likar R., Pinter G., Stettner H., Demtschar S. et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 2017; 3: 114—122.
18. Bouchama A., Aziz M. A., Mabri S. A., Gabere M. N., Dlamy M. A. et al. Model of Exposure to Extreme Environmental Heat Uncovers the Human Transcriptome to Heat Stress. Scientific Reports. 2017; 7: 9429.
19. Direk N., Dekker M. J., Luijk A. I., Kirschbaum C., de Rijke Y. B., Hofman A. The Very Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in the General Population: A Cross-Sectional Study. PLoS ONE. 2016; 11(10): e0164348.
20. Dudnik E., Zagaynaya E., Glazachev O. S., Susta D. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Conditioning Improves Cardiorespiratory Fitness in Older Comorbid Cardiac Outpatients without Hematological Changes: A Randomized Controlled Trial. High Alt Med Biol. 2018; DOI: 10.1089/ham.2018.0014
21. Gangwar A., Pooja Sharma M., Singh K., Patyal A. et al. Intermittent normobaric hypoxia facilitates high altitude acclimatization by curtailing hypoxia-induced inflammation and dyslipidemia. European Journal of Physiology. 2019: doi.org/10.1007/s00424-019-02273-4.
22. Couto G., Gallet R., Cambier L., Jaghatspanyan E., Makkar N. et al. Exosomal MicroRNA Transfer Into Macrophages Mediates Cellular Postconditioning. Circulation. 2017; 2: 200—214.
23. Grygiel-Górniak B., Puszczewicz M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2017; 21 (20): 4687—4693.
24. Horowitz M. Epigenetics and cytoprotection with heat acclimation. J. Appl Physiol. 2016; 120: 702—710.
25. Hussain J., Cohen M. Clinical Effects of Regular Dry Sauna Bathing. A Systematic Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2018:1857413-30.
26. Lee B. J., Miller A., James R. S., Thake C. D. Cross Acclimation between Heat and Hypoxia: Heat Acclimation Improves Cellular Tolerance and Exercise Performance in Acute Normobaric Hypoxia. Front. Physiol. 2016; 7: 78.
27. Lindholm M. E., Marabita F., Gomez-Cabrero D., Rundqvist H., Ekström T. J., Tegnér J., Sundberg C. J. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. Epigenetics. 2014; 9: 1557-1569.

28. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74: 1124—1136.
29. Park, H.-Y., Jung, W.-S., Kim, J., & Lim, K. Twelve weeks of exercise modality in hypoxia enhances health-related function in obese older Korean men: A randomized controlled trial. *Geriatrics & Gerontology International*. 2019; doi:10.1111/ggi.13625
30. Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plasticity*. 2017; ID 7260130. doi.org/10.1155/2017/7260130.
31. Pollak A., Merin G., Horowitz M., Shochina M., Gilon D., Hasin Y. Heat Acclimatization Protects the Left Ventricle from Increased Diastolic Chamber Stiffness Immediately after Coronary Artery Bypass Surgery: A Lesson from 30 Years of Studies on Heat Acclimation Mediated Cross Tolerance. *Front. Physiol.* 2017; 8: 1022.
32. Puciato D., Borysiuk Z., Rozpara M. Quality of life and physical activity in an older working-age population. *Clin. Interv. Aging*. 2017; 12: 1627—1634.
33. Racinais S., Wilson M. G., Gaoua N., Périard J. D. Heat acclimation has a protective effect on the central but not peripheral nervous system. *J. Appl. Physiol.* 2017; 123: 816—824.
34. Ren X., Roessler A.E., Lynch T.L., Haar L., Mallick F. et al. Cardioprotection via the skin: nociceptor-induced conditioning against cardiac MI in the NIC of time. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019; 316: H543—H553.
35. Serpeloni F., Radtke K.M., Hecker T., Sill J., Vukojevic V. et al. Does Prenatal Stress Shape Postnatal Resilience? — An Epigenome-Wide Study on Violence and Mental Health in Humans. *Front. Genet.* 2019; 10: 269.
36. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1946; 6 (2): 117—230.
37. Semenza G.L. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*. 2012; 148(3): 399—408.
38. Shanaban D., Astell-Burt T., Barber E, Gaston K. Nature-Based Interventions for Improving Health and Wellbeing: The Purpose, the People and the Outcomes. *Sports*. 2019; 7(6): 141. doi:10.3390/sports7060141
39. Susta D., Dudnik E.A., Glazachev O.S. A programme based on repeated hypoxia-hyperoxia exposure and light exercise enhances performance in athletes with overtraining syndrome: A pilot study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 3 (37): 276—281. 2017.
40. Tellnes G., Batt-Rawden K. B., Christie W.Y. Nature Culture Health Promotion as Community Building // Electronic periodical «Herald of the International Academy of Sciences. Russian Section», 2018; 1: 15—20.
41. Verges S., Chacaroun S., Godin-Ribuot D., Baillieux S. Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. *Front. Pediatr.* 2015; 3: 58—67.
42. Zsuga J., More C.E., Erdei T., Papp C., Harsanyi S., Gesztelyi R. Blind Spot for Sedentarism: Redefining the Disease of Physical Inactivity in View of Circadian System and the Irisin/BDNF Axis. *Front. Neurol.* 2018; 9: 818.
43. Yancey J.R., Thomas S.M. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician*. 2012; 86(8): 741—746.

## Сведения об авторах:

**Глазачев Олег Станиславович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, генеральный секретарь Международной академии наук (Здоровье и экология),  
E-mail: glazachev@mail.ru

**Крыжановская Светлана Юрьевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,  
E-mail: svetlanakry@mail.ru