

# ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИК АДАПТАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В ЭРУ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ\*

О. С. Глазачев, С. Ю. Крыжановская

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

## Prospects for Adaptive Medicine Techniques in The Era of The New Coronavirus Pandemic\*

O. S. Glazachev, S. Yu. Kryzhanovskaya

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

Пандемия коронавирусной инфекции стала реальностью, в которой наряду с обоснованными методами борьбы с SARS-Cov-2 (вакцинация, своевременная детекция новых штаммов вируса, средства индивидуальной защиты и пр.) необходимо формирование более широкого взгляда на проблему с учетом экономических, психологических, медико-социальных аспектов. В плане решения проблем здравоохранения очевидна актуальность обоснования и популяризации широкодоступных немедикаментозных средств профилактики и здоровьесбережения, снижения риска неблагоприятных исходов инфекции COVID-19, ослабления негативного влияния самоизоляции, рекреационных ограничений на здоровье человека. Такими средствами могут быть подходы/методы адаптивной медицины, среди которых — индивидуально дозированные физические нагрузки, технологии системных тепловых воздействий/ гипертермии, гипоксического кондиционирования. В работе проанализированы физиологические и молекулярно-биохимические механизмы формирования перекрестных адаптивных эффектов при применении обозначенных подходов, обуславливающие снижение вероятности инфицирования и развития осложнений инфекции COVID-19, эффективную реабилитацию пациентов с постковидным синдромом, а также поддержание психосоматического здоровья человека в современных условиях высоких эпидемических и эко-социальных рисков.

*Ключевые слова:* пандемия, коронавирусная инфекция, адаптивная медицина, постковидный синдром, перекрестные эффекты адаптации.

The pandemic of coronavirus infection has become a reality, in which along with reasonable methods of SARS-Cov-2 control (vaccination, timely detection of new virus strains, distancing, means of individual protection, etc.) it is necessary to form a broader view onto the problem, taking into account economic, psychological, medical and social aspects. From the point of view of solving public health problems, it is evident the relevance to substantiate and popularize widely accessible non-medical means of prevention and health promotion, reduction of risk of adverse outcomes of COVID-19 infection, weakening of negative influence for self-isolation, recreational restrictions on human health. Such means may be approaches/methods of adaptive medicine, among which are individually adjusted physical activity/exercising, technologies of systemic thermal influences/hyperthermia, hypoxic conditioning. The paper analyzes physiological and molecular-biochemical mechanisms of cross-adaptive effects formation in the application of the indicated approaches, determining the reduction of the infection probability and development of COVID-19 infection complications, effective rehabilitation of patients with post-Covid syndrome, as well as maintenance of psychosomatic human health in modern conditions of high epidemic and eco-social risks.

*Keywords:* pandemic, coronavirus infection, adaptive medicine, post-COVID syndrome, cross effects of adaptation.

Пандемия коронавирусной инфекции вопреки ожиданиям не исчезла, а стала тревожной реальностью, частью окружающей нас действительности, которая изменяет привычное отношение к медицинской и психологической помощи населению. Протоколы этиотропной и патогенетической терапии этого заболевания находятся в стадии разработки [3], а высокая вирулентность и мутационная активность вируса SARS-Cov-2 подтверждают необходимость развития иных подходов (кроме средств индивидуальной защиты, поиска специ-

фических таргетных препаратов и тотального вакцинирования) для сохранения здоровья населения [18]. Не случайно существенное внимание уделяется не только профилактике инфицирования, но и повышению неспецифической устойчивости людей разного возраста, уменьшению последствий заболевания. Если на начальном этапе пандемии системы здравоохранения большинства стран в первую очередь решали задачу предотвращения распространения вируса и лечения критических состояний, то уже в ближайшее время бу-

дет возрастать огромный спрос на реабилитационные и профилактические программы и новые технологии [15]. COVID-19 характеризуется значительными долгосрочными физическими, психологическими, когнитивными, социальными и профессиональными последствиями у выживших [14, 29]. Постковидный синдром внесен в Международный классификатор болезней (МКБ-10) как «Post-COVID-19 condition» и включает большой список симптомов, длящихся свыше 12 недель, необъяснимых другим диагнозом, способных исчезать и вновь возникать. Астеническое состояние (Post-viral fatigue) может при данном заболевании сохраняться до 12 месяцев [14]. В связи с этим необходимо создание национальных программ мониторинга реабилитации всех пациентов, перенесших COVID-19 [29].

В рамках последствий коронавирусной инфекции речь идет не только о прямом влиянии вируса на инфицированных пациентов, но и повышении частоты встречаемости основных факторов риска смертности от неинфекционных заболеваний, определенных ВОЗ. Сочетание гиподинамии и чрезмерного потребления пищи, распространенное в последние десятилетия, усугубляется в период самоизоляции и способствует развитию ожирения и нарушений метаболизма, прогрессированию хронических неинфекционных заболеваний. Самоизоляция и страх перед заражением привели к развитию стресс-синдрома у большого числа людей, часть из которых нуждаются не только в психологической поддержке, но и в квалифицированной психоневрологической, психиатрической помощи [30, 32]. У них нарушается сон, повышается аппетит, потребление алкоголя и табака [30].

Проблема устойчивости и адаптивности человека является междисциплинарной и рассматривается не только с позиций медицинской науки, но и психологической, и социальной. Привлекательным в этом контексте является подход, названный салютогенным. Салютогенез (термин введен А. Антоновским) исследует возникновение и поддержание здоровья, направлен на формирование здоровья, в отличие от исследования патогенеза заболеваний. Этот подход включает в себя ответственность личности за собственное здоровье, осознанное восприятие изменений окружающей среды, позитивный настрой на поиск возможностей поддержания и укрепления здоровья [31]. Очень близким по смыслу является понятие «жизнестойкость» — перевод термина «hardiness» (Мадди), предложенный Д. А. Леонтьевым [7]. Под ним понимают «паттерн структуры установок и навыков, позволяющих преодолевать трудности, превратить их из потенциально травмирующего фактора в возможности, активно противостоять им». Этот термин также характеризует не только отношение к жизни и реакции человека на стресс, но и поведение, направленное на профилактику заболеваний [7]. Помощь населению в формировании осмысленного отношения к происходящему, жизнестойких убеждений, мотивации к трансформационному совладанию (ис-

пользование копинг-стратегий), развитию навыков сохранения физического и психического здоровья, повышения резистентности организма, качества жизни — общие задачи для врачей и психологов, решение которых необходимо для противодействия пандемии.

Актуален вопрос о разработке безопасных и эффективных профилактических/ терапевтических/ реабилитационных нефармакологических методов, достаточно простых и доступных в реализации, подходящих для широкого и продолжительного применения. Эти методы воздействия должны обладать противовирусными, иммуномодулирующими свойствами, улучшать метаболизм, состояние кардиоваскулярной, респираторной и двигательной систем, оказывать антидепрессивное действие, в целом повышать качество жизни во всех проявлениях этого комплексного понятия. Важно, чтобы использование таких методов могло быть массовым и стать частью жизненных навыков, привычек. Широкий спектр эффектов в сочетании с доступностью подразумевает, в частности, применение физических факторов среды/ или технически преформированных природных факторов, оказывающих тренирующие, восстановительные воздействия. Перспективным представляется внедрение технологий адаптивной медицины. Они основаны на формировании перекрестных адаптивных эффектов, обеспечивающих повышение неспецифической резистентности организма [1]. Среди подходов и конкретных методов, которые наиболее часто обсуждаются к применению — физические тренировки в разных режимах, тепловые/гипертермические процедуры, гипоксическое кондиционирование [9, 25, 26, 28].

Для того, чтобы акцентировать внимание на актуальности механизмов реализации методов адаптивной медицины в профилактике/реабилитации новой коронавирусной инфекции, необходимо кратко напомнить об особенностях ее патогенеза. Ими являются первичное поражение легочной ткани с нарушением процессов газообмена, развитием респираторного дистресс-синдрома и системной гипоксии, протромботического статуса, нарушение иммунного ответа вплоть до развития синдрома цитокинового шторма и полиорганной недостаточности [16]. Для проникновения в клетку SARS-CoV-2 с помощью своего поверхностного S-протеина связывается с ферментом АПФ2 (превращающим ангиотензин II в ангиотензин 1–7, обладающий вазодилататорной активностью). АПФ2 экспрессируется на эпителиальных клетках альвеол, трахеи, бронхов, энтероцитах кишечника, эндотелии, гладких мышцах, нейронах и глии [3, 5]. На ранней стадии заболевания коронавирус использует многочисленные механизмы подавления интерфероногенеза и уклонения от иммунной защиты, обеспечивая себе оптимальные условия для репликации, а в дальнейшем происходит массовая секреция провоспалительных цитокинов, которые усугубляют патологический мультиорганный процесс [5].

Вероятность тяжелого течения заболевания определяется не только вирулентностью вируса, но и сте-

пенью устойчивости организма, исходного состояния иммунной системы, наличия коморбидной патологии [35]. Люди с избыточной массой тела, инсулинорезистентностью и диабетом, сердечно-сосудистой патологией обычно имеют признаки хронического воспаления, характеризующегося повышенным уровнем нескольких провоспалительных цитокинов; это состояние предрасполагает к большему риску инфекции наряду с более неблагоприятными исходами [10].

## Позитивные эффекты спортивных тренировок и физической активности

Очевидно, что самым доступным методом адаптационной медицины является правильно организованная физическая активность (ФА). ФА как профилактический метод может уменьшить и вероятность заражения, и тяжесть течения возникшего заболевания. Так, по данным [6] пациентов, регулярно занимающихся аэробными тренировками, отличается менее тяжелое течение COVID-19, преобладание бессимптомных форм. Кардиореспираторные тренировки могут повысить иммунную защиту и ослабить «синдром цитокинового шторма» [10, 35].

В ряде обзорных работ [10, 20, 22, 26] приведены молекулярные механизмы противовоспалительного и иммуномодулирующего действия ФА, однако изучение этого вопроса продолжается. Ключевыми моментами считают, во-первых, снижение массы жировой ткани, уменьшение инфильтрации её иммунными клетками и продукции провоспалительных цитокинов. Во-вторых, снижение экспрессии и инактивации провоспалительных толл-подобных рецепторов (TLR) в иммунных клетках. В-третьих, повышение синтеза белков теплового шока и секреции противовоспалительных цитокинов, например, после ФА кратковременно повышается уровень интерлейкина-6 [22], который, как правило, низок в дебюте SARS-CoV [5].

Многочисленные исследования посвящены изучению клеточных механизмов позитивных эффектов ФА, обуславливающих необходимость её использования для реабилитации. Так, физические тренировки индуцируют образование сигнальной молекулы PGC-1 $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) — ключевого активатора метаболизма. В частности, он экспрессирует гены, вовлеченные в регуляцию глюконеогенеза, окисления жиров, митохондриального биогенеза и ангиогенеза (через синтез ростовых факторов) [20]. Кроме того, PGC-1 $\alpha$  стабилизирует гипоксией индуцированный фактор HIF (hypoxia-inducible factors). В обзоре [28] представлено обоснование защитного действия HIF. Известным медиатором, опосредующим положительные эффекты ФА на сосудистую систему, является оксид азота. Этот фактор обуславливает вазодилатацию и участвует в ангиогенезе, а значит уменьшает перфузионные нарушения [26]. Все большее внимание уделяется секреции миокинов, уча-

ствующих во взаимодействии между мышцами и другими тканями в процессе формирования перекрёстных эффектов при долгосрочной адаптации к ФА. Наиболее известными являются ирисин, интерлейкины 6 и 15. Среди их многочисленных эффектов: регуляция обмена жиров и глюкозы, стимуляция анаболических процессов в мышечной и костной тканях, в коже, активация синтеза противовоспалительных цитокинов, нейротрофических факторов в мозге [23]. Так, при повышении уровня миокинов в крови повышаются чувствительность мышц к инсулину и секреция этого гормона, улучшается функция эндотелия (в частности, синтез оксида азота) и ангиогенез, тормозится остеопороз и активируется остеогенез. Описано превращение белой жировой ткани в бурую («browning» феномен), в которой происходит интенсивное окисление жиров с выделением тепла. Миокины способны проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать нейрогенез, регулировать пищевое поведение. И самое невероятное — замедление процессов старения и противоопухолевая активность.

Хотя ФА является неотъемлемой частью салютного подхода, существуют объективные ограничения введения занятий физкультурой и спортом в повседневный опыт людей и формирования навыков активного образа жизни [31]. Ограничения связаны с недостаточной информированностью о доказательствах полезного влияния ФА и методиках проведения спортивных занятий, которые часто направлены на узкий круг читателей за счет специфики терминологии и препятствуют пониманию и позитивному восприятию [31]. Особенно важен уровень ФА для пациентов с коморбидной патологией и пожилых людей [11, 26]. Занятия ФА в этих группах населения, имеющих высокий риск, и до начала пандемии были недостаточны, а в настоящее время число людей, соблюдающих необходимый уровень активности дома, уменьшается [11]. Во время самоизоляции достоверно уменьшилось и число тренировок в неделю, и количество потраченного на ФА времени [27]. Поэтому необходимо привлекать население к исполнению существующих рекомендаций ВОЗ, согласно которым следует выполнять нагрузку умеренной интенсивности в течение минимум 150 минут в неделю, либо высокой интенсивности — 75 минут, либо их комбинацию [12].

## Методы системной гипертермии, умеренных тепловых воздействий

Альтернативные методы физического воздействия, такие как гипоксия, гипертермия и прочие, актуальны по разным причинам. Во-первых, не все люди имеют возможность регулярно выполнять физические упражнения из-за ограничений, связанных со здоровьем. Во-вторых, различные методы действуют синергично и совместное их применение более эффективно. Так, в ретроспективном исследовании

показано, что сочетание высокого уровня физической подготовки и регулярное посещение сауны ассоциируется со значительно сниженным риском развития пневмонии в будущем по сравнению с каждым видом лечения отдельно [19].

Методики теплового воздействия могут иметь важное значение в борьбе с пандемией COVID-19 в качестве средства профилактики вирусных инфекций [9]. Вдыхание горячего воздуха поддерживает первую линию защиты иммунной системы путем прямого ингибирования вируса в верхних дыхательных путях, улучшается мукоцилиарный клиренс. Гипертермия активирует иммунные клетки — увеличивается скорость реакции моноцитов, натуральных киллеров, Т-клеток, повышается продукция интерферонов [9].

Кроме иммуностимулирующего действия теплового стресса, авторы напоминают об уже доказанных позитивных влияниях на сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную системы, стимуляции метаболизма, детоксикации через потоотделение [9]. Долговременная перекрестная адаптация к гипертермии проявляется в перестройке энергетического обмена и защите клеток от гипоксии и ишемии. Необходимым компонентом ее развития оказывается семейство белков HIF [8, 25]. При адаптации к пассивной гипертермии (прогревание без физической активности) повышается синтез белков теплового шока, а также трофических факторов, в том числе миокинов, как у здоровых, так и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [2, 33]. Показано увеличение концентрации в крови мозгового нейротрофического фактора при регулярных гипертермических воздействиях с помощью капсул инфракрасного нагревания [2]. Одновременно происходило снижение уровня тревожности и повышение уровня качества жизни. По результатам опроса [13] основные причины, указанные респондентами для посещения сауны, включали расслабление/снижение стресса, облегчение боли, общение, а также улучшение сна.

Различные способы прогревания традиционно применяются в странах с холодным климатом (в том числе в России) и постепенно распространяется по всему миру ввиду их достаточно высокой эффективности и доступности. Но во время пандемии посещаемость бань и саун значительно снизилась из-за ограниченного доступа к общественным учреждениям [21]. Поэтому разработка новых недорогих аппаратов для самостоятельного применения представляется актуальным. Так, в исследовании [17] описана разработка «микро-сауны», подающая системно нагретый воздух, которую можно использовать в домашних условиях. Проблемы организационного характера связаны также со сложностью индивидуального дозирования теплового воздействия для предупреждения нежелательных последствий [9]. Интенсивно проводятся исследования с целью определения критериев эффективности и безопасности гипертермии [2, 19, 31].

## Профилактический и реабилитационный потенциал методов гипоксического кондиционирования

Тренировки к периодической гипоксии также могут потенцировать положительные эффекты ФА [20]. Авторы [24, 28] рассматривают использование «гипоксического прекодиционирования» для профилактики инфицирования, снижения тяжести заболевания и улучшения функции жизненно важных органов у пациентов с COVID-19 за счет HIF-1-индуцированной цитопротекторной сигнализации. В исследовании показано, что этот фактор может блокировать поступление в клетки вируса SarsCoV-2 [28]. Так, HIF-1 усиливает экспрессию белка, отщепляющего АПФ2 от поверхности альвеолярита, закрывая таким образом «входные ворота» для вируса. С другой стороны, HIF-1 ингибирует сериновую протеазу TMPRSS2, необходимую для активации вируса при вхождении его в клетку. Кроме того, HIF-1 является индуктором противовирусной защиты в том числе за счет усиления экспрессии интерферонов и цитокинов. Интерфероны и цитокины в свою очередь индуцируют HIF-1 кислороднезависимым образом. Вероятно, стимуляция синтеза данного фактора является мощным механизмом именно профилактики для защиты от повреждения при вирусных инфекциях [24, 28].

В патогенезе COVID-19 существенную роль играет гипоксия и образование активных кислородных метаболитов. В физиологических условиях эти метаболиты являются сигнальными молекулами, а при избыточном образовании служат значимым повреждающим фактором. В то же время, профилактическое применение интервальных гипоксических и гипоксических-гипероксических экспозиций у здорового человека не приводит к выраженному оксидативному стрессу [4], однако является способом защиты от повреждающего действия такого стресса, благодаря адаптивным перестройкам антиоксидантных механизмов [24]. В частности, улучшаются эндогенные антиоксидантные способности, функции митохондрий, а также системы доставки кислорода, например, опосредованные HIF-индуцированными эритропоэтинами и факторами роста сосудов.

Учитывая эффективность гипоксического кондиционирования у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, авторы считают возможным его применение не только в профилактических целях для снижения риска инфицирования и уменьшения тяжести COVID-19, но и для борьбы с его последствиями на этапе реабилитации пациентов с постковидным синдромом [24, 28]. Важно оговориться, что выполнение гипоксических процедур требует либо пребывания в горной местности, либо специального оборудования. Широкое распространение специального физиотерапевтического оборудования — гипоксикаторов, к сожалению, имеет объективные ограничения, связанные

как с противоэпидемическими мероприятиями, так и с высокой стоимостью. Усилия физиотерапевтов в первую очередь направлены на лечение и реабилитацию тяжелых пациентов [34].

## Заключение

Медико-социальная проблема сохранения и поддержания здоровья населения в период пандемии коронавируса является остроактуальной и многоаспектной. Обозначенные в обзоре стратегии/технологии адаптационной медицины могут быть направлены на решение широкого спектра задач одновременно: снижение вероятности инфицирования, повышение неспецифической резистентности человека, уменьшение риска развития тяжелых форм заболевания COVID-19 и осложнений, реабилитация после перенесенной инфекции, ослабление последствий самоизоляции.

Несмотря на различия применяемых воздействий (физическая активность, тепловые процедуры и гипоксическое кондиционирование) для индукции перекрестных адаптивных эффектов, рассматриваемые в обзоре подходы и технологии имеют в основе общие физиологические и молекулярно-биохимические механизмы: иммуномодуляция, активация систем защиты от гипоксии и оксидативного стресса, синтез трофичес-

ких и ростовых факторов, стимуляция ангиогенеза, нейропластичности и пр. В тоже время использование каждого метода имеет ограничения. Требуется дальнейшая систематизация данных относительно кумулятивных защитных эффектов природных/или преформированных физических факторов в целях разработки индивидуальных подходов и протоколов их сочетанного применения.

Важно, что такие подходы к оздоровлению/реабилитации довольно доступны и могут применяться населением как самостоятельно после обучения или при телемедицинском сопровождении специалистом (индивидуализированные физические тренировки, тепловые процедуры), так и в реабилитационных центрах/поликлиниках (методы интервальных гипоксических тренировок). Однако для их эффективного применения необходимо актуализировать и решить важную мультидисциплинарную задачу — формирование у каждого человека мотивации к осознанному здоровьесбережению, поддержанию психосоматического здоровья в современных условиях высоких эпидемических и экологических рисков.

**\* Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ в рамках реализации научного проекта № 19-013-00465 А.**

## Литература

1. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Адаптационная медицина: стратегия психофизиологического приспособления человека к критически измененной окружающей среде. Вестник Международной академии наук. Русская секция. 2019а; 1: 48–55.
2. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю., Дудник Е.Н., Запара М.А., Самарцева В.Г., Сушта 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. 2019b; 5: 544–555.
3. Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Рейнко В.А., Фомичев А.В., Литвищев Б.С. Перспективы фармакологического воздействия на новый коронавирус SARS-COV-2 и вызываемое им заболевание COVID-19. Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2020; 24 (2): 80–93
4. 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.
5. Смирнов В.С., Тополян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 259–268.
6. Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Ромасенко А.В., Дятлова А.В., Жабская А.В., Ермилов О.В., Третьяков М.А., Чеңцова Д.Д. COVID-19 у лиц, адаптированных к аэробной нагрузке. Пульмонология. 2020; 30 (5): 553–560.
7. Яроуцк И.В. Психология жизнестойкости: обзор теоретических концепций, эмпирических исследований и методик диагностики. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы. 2020; 33 (1): 50–60.
8. Alexander-Shani R, Mreizat A, Smeir E, Gerstenblith G, Stern M.D., Horowitz M. Long-term HIF-1 $\alpha$  transcriptional activation is essential for heat-acclimation-mediated cross tolerance: mitochondrial target genes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017; 312 (5): R753–R762.
9. Cohen M. Turning up the heat on COVID-19: heat as a therapeutic intervention [version 2; peer review: 2 approved]. F1000Research. 2020; 9: 292.
10. Collao N, Rada I, Francaux M, Deldicque L, Zbinden-Foncea H. Anti-Inflammatory Effect of Exercise Mediated by Toll-Like Receptor Regulation in Innate Immune Cells — A Review. International Reviews of Immunology. 2020; 39 (2): 39–52.
11. Cunningham C, O'Sullivan R. Why physical activity matters for older adults in a time of pandemic. Eur Rev Aging Phys Act. 2020; 17: 16.
12. Dwyer M.J., Pasini M., De Dominicis S., Righi E. Physical activity: Benefits and challenges during the COVID-19 pandemic. Scand J Med Sci Sports. 2020; 30 (7): 1291–1294.
13. Hussain J.N., Greaves R.F., Cohen M.M. A hot topic for health: Results of the Global Sauna Survey. Complementary Therapies in Medicine, 2019; 44: 223–234.
14. Islam M.F., Cotler J., Jason L.A. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. Fatigue: Biomed, Health Behav. 2020; 8(2): 66–69.
15. Khan F., Amatyа B. Medical Rehabilitation in Pandemics: Towards a New Perspective. J Rehabil Med. 2020; 52 (4): jrm00043.
16. Klimov N.A., Simbirtsev A.S. COVID-19: features of the pathogenesis of the disease and targets for immunotherapeutic effects. Medical Academic Journal. 2020; 20 (3): 75–88.
17. Kivio Z.O., Shelton J.A., O'Gara T. Heated Air Delivery by Micro-Sauna: An Experimental Treatment Prototype Concept for Coronavirus Disease 2019. Cureus. 2020; 12 (5): e8162.
18. Kofler W., Glazachev O.S., Lyschol H., Tellnes G. Is fighting against COVID-19 enough? Scand J Public Health. 2021; 49 (1): 9–13.
19. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. High fitness levels, frequent sauna bathing and risk of pneumonia in a cohort study: Are there potential implications for COVID-19? Eur J Clin Invest. 2021; 51 (3): e13490.
20. Li J, Li Y, Atakan M.M., Kuang J, Hu Y, Bishop D.J., Yan X. The Molecular Adaptive Responses of Skeletal Muscle to High-Intensity Exercise/Training and Hypoxia. Antioxidants. 2020; 9 (8): 656.
21. Liikkanen L.A., Laukkanen J.A. Sauna bathing frequency in Finland and the impact of COVID-19. Complement Ther Med. 2021; 56: 102594.
22. Louzada R, Bouviere J, Matta L, Werneck-de-Castro J, Dupuy C, Carvalho D., Fortunato R. Redox Signaling in Widespread Health Benefits of Exercise. Antioxidants & Redox Signaling. 2020; 33 (11): 7949.
23. Severinsen M.C.K., Pedersen B.K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines, Endocrine Reviews. 2020; 41 (4): 594–609.
24. Millet G., Debevec T., Brocherie F., Burtcher M., Burtcher, J. Altitude and COVID-19: Friend or foe? A narrative review. Physiological Reports. 2020: 14615.
25. Mreizat A., Kanaani H., Saada A., Horowitz M. Heat acclimation mediated cardioprotection is controlled by mitochondrial metabolic remodeling involving HIF-1 $\alpha$ . J Therm Biol. 2020; 93: 102691.
26. Nigro E., Polito R., Alfieri A. et al. Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with COVID-19. Eur J Appl Physiol. 2020; 120: 2569–2582.

27. *Sánchez-Sánchez E., Ramírez-Vargas G., Avellaneda-López Y., Orellana-Pecino J.I., García-Marín E., Díaz-Jimenez J.* Eating Habits and Physical Activity of the Spanish Population during the COVID-19 Pandemic Period. *Nutrients*. 2020;12 (9): 2826.
28. *Serebrovska Z.O., Chong E.Y., Serebrovska T.V. et al.* Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin*. 2020; 41: 1539–1546.
29. *Sivan M., Halpin S., Hollingworth L., Snook N., Hickman K., Clifton I.J.* Development of an integrated rehabilitation pathway for individuals recovering from COVID-19 in the community. *J Rehabil Med*. 2020; 52 (8): jrm00089.
30. *Stanton R., To Q.G., Khalesi S., Williams S.L., Alley S.J., Thwaite T.L., Fenning A.S., Vandelanotte C.* Depression, Anxiety and Stress during COVID-19: Associations with Changes in Physical Activity, Sleep, Tobacco and Alcohol Use in Australian Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (11): 4065.
31. *Super S., Verkooijen K., Koelen M.* A Salutogenic perspective on sport-for-development research. *Soc Sci Med*. 2021; 268: 113376.
32. *Taylor S., Landry C.A., Paluszek M.M., Fergus T.A., McKay D., Asmundson G.J.G.* COVID stress syndrome: Concept, structure, and correlates. *Depression and Anxiety*. 2020; 37: 706–714.
33. *James T.J., Corbett J., Cummings M., Allard S. et al.* Timing of acute passive heating on glucose tolerance and blood pressure in people with type 2 diabetes: a randomized, balanced crossover, control trial. *J Appl Physiol* (1985). 202; 130 (4): 1093–1105.
34. *Wittmeier K., Parsons J., Webber S., Askin N., Salonga A.* Operational Considerations for Physical Therapy During COVID-19: A Rapid Review. *Phys Ther*. 2020; 100 (11): 1917–1929.
35. *Zbinden-Foncea H., Francaux M., Deldicque L., Hawley J.A.* Does High Cardiorespiratory Fitness Confer Some Protection Against Proinflammatory Responses After Infection by SARS-CoV-2? Obesity (Silver Spring). 2020; 28 (8): 1378–1381.

**Сведения об авторах:**

**Глазачев Олег Станиславович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), 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 (Сеченовский университет),  
E-mail: svetlanakry@mail.ru