

ДИСКУСІЯ

УДК 577.34

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕХАНІЗМІВ БІОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ

© 2021 р. О. М. Міхєєв

Інститут клітинної біології та генетичної інженерії

Національної академії наук України

(Київ, Україна)

На основі факту існування ієрархічної організації біологічних систем обґрунтовується існування ієрархії механізмів їх функціонування та ієрархія механізмів реагування на дію стресорів. Показано, що в основі адаптивної відповіді лежить гормезисна дія чинника, а вивчення механізму адаптуючої дії можна звести до вивчення механізму гормезисних ефектів, які зумовлені гіперкомпенсаторними процесами в об'єктах, що зазнали дії певного стрес-фактора. Існують конститутивна та індукційна/стимульована фенотипова гіперадаптація (ФГА), що виникає на певній стадії позитивного перерегулювання вихідного стану біологічного об'єкта у відповідь на дію надпорогового рівня фактора будь-якої природи. ФГА являє собою процес і результат функціонування конститутивних або індукційних/стимульованих механізмів відновлення. ФГА на конкретному рівні організації може забезпечуватися всією ієрархією механізмів відновлення, яких існує стільки, скільки існує механізмів (рівнів) відновлення. ФГА має транзитивний, минулий характер. Існує можливість закріплення стану гіперадаптованості, коли постфакторні (постстресові) умови сприяють його прояву. В основі ФГА лежать процеси модифікації вихідних значень параметрів біологічного об'єкта, результатом якої є виникнення відповідних сигналів, що зумовлюють у кінцевому підсумку реалізацію механізмів гіперадаптації.

Ключові слова: *системний підхід, гормезис, адаптація*

DOI: <https://doi.org/10.35550/vbio2021.02.079>

Одним з напрямів сучасної біології є дослідження стійкості біологічних об'єктів до дії екстремальних чинників – низьких і високих температур, посухи, гіпоксії, важких металів, іонізуючої радіації тощо (Calabrese, 2000; Кордюм і др., 2003; Барабой, 2006). Поряд з розробкою і застосуванням заходів, спрямованих на охорону або захист біологічних об'єктів, включаючи людину, від впливу стресорів, дослідження способів підвищення вихідної (поточної, конститутивної, «контрольної») стійкості до їхньої дії є не менш актуальним завданням. При цьому, досить добре вивчена феноменологія і розроблена практика загартування, тренування біологічних об'єктів до дії інгібуючих

факторів (Генкель, 1982, Каплан, Цыренжапова, 1990) створили емпіричну базу для фундаментальних досліджень, сконцентрованих на розкритті власне механізмів стійкості і на теоретичному обґрунтуванні методів її модифікації і, зокрема, підвищення вихідного рівня стійкості, тобто адаптованості.

У своїх теоретичних і експериментальних складових проблема адаптації, з нашої точки зору, за своєю значимістю (масштабністю) перебуває в одному ряду з такими архіважливими медико-біологічними проблемами як проблема механізмів старіння, ракової трансформації, морфогенезу, еволюції, принципів роботи людського мозку тощо. Які на цьому шляху існують труднощі? По-перше, суб'єктивні, тобто «людські»:

- відсутність навичок вироблення і користування метазнанням (філософічним, системо-

Адреса для кореспонденції: Міхєєв Олександр Миколайович, Інститут клітинної біології та генетичної інженерії НАН України, вул. Академіка Заболотного, 148, м. Київ, 03143, Україна;
e-mail: mikhalex7@yahoo.com

логічним тощо) або взагалі огульне ігнорування необхідності і можливості їх застосування;

- невміння формувати повноцінні пізнавальні інформаційні блоки, які можна було б використовувати для конструювання загальної теорії;

- невміння користуватися евристичними або їх повне незнання;

- логічна категоричність і однокітність висловлювань;

- нечіткість розуміння поняття «механізм» і, як результат, панування вульгарного редукціонізму, коли відбувається зведення багаторівневих механізмів лише до молекулярно-біологічного;

- зловживання «доморослою» термінологією і небажання її уніфікувати;

- суб'єктивна спрямованість створювати «закінчені» теорії і «підганяти» під них існуючі факти;

- нечітке усвідомлення необхідності розрізняти адаптацію систем, організованих за стохастичним і структурним принципами.

До об'єктивних труднощів варто було б, в першу чергу, віднести:

- складний динамічний і просторовий характер біологічних процесів і явищ, їх багаторівневність, багатоетапність, велика протяжність в часі, наприклад, великі часові інтервали, на яких можуть розгортатися адаптаційні процеси;

- відсутність адекватної та уніфікованої мови для формулювання проблем і опису самих явищ;

- недостатня розробленість теорії дозиметрії стресуючих впливів (наприклад, дозиметрія впливу антиоксидантів);

- неповнота феноменології адаптивних процесів;

- нерозробленість метанаукових (наприклад, тих же системологічних) підходів, невикористання методів і методик суміжних наук;

- складність визначення внеску генетичних і епігенетичних складових адаптаційного механізму.

Звісно, що це не повний перелік труднощів вивчення адаптації, але він все ж дає уявлення про складність вказаної проблеми, яка практично рівнозначна проблемі визначення суті життя.

Феноменологія адаптивної відповіді (відповідь на питання «ЩО?»)

Слід зазначити, що практично вся проблематика стійкості біологічних об'єктів до ек-

стремальних впливів чинників різної природи зосереджена навколо питання про суть і механізм стресу взагалі, а також його різновидів – еустресу та дистресу (Сельє, 1972; 1982). Найбільші складнощі при вирішенні цієї проблеми виникають щодо рослинних об'єктів, на що вказує наявність парадоксальної ситуації в галузі фізіології стійкості рослин. Суть її полягає в тому, що при широкому вживанні терміну «стрес», введеного в науковий ужиток Гансом Сельє, в літературі з біології стресу у рослин (стрес-біології рослин) практично не звертається уваги на неможливість безпосереднього (практичного) використання традиційного визначення поняття «стрес» для опису даного феномена у рослин. Це пояснюється, з одного боку, дуже великим ступенем узагальненості запропонованого визначення, а, з іншого боку, наявністю специфічних ознак реакцій рослин на екстремальні впливи. Крім цього, взаєморозуміння між вченими, що досліджують реакції рослин при пролонгованому або хронічному впливі екстремальних чинників, ускладнюється неоднозначністю використання ними самого терміну «стрес». Так, у ряді випадків під стресом розуміють екстремальний чинник зовнішнього середовища, що діє на організм (Костюк и др., 1994). Найчастіше тлумачення цього поняття ґрунтується на розумінні стресу як зміненого стану біологічних об'єктів, що виник в результаті дії на нього чинників зовнішнього середовища (Урманцев, Гудсков, 1986; Веселова и др., 1993; Барабой, 2006). Проте, незважаючи на перелічені труднощі, дане Г. Сельє визначення стресу внаслідок того ж достатньо високого ступеня його абстрактності зумовлює високий рівень його евристичності, що дозволяє виявляти універсальні елементи в механізмах реагування біологічних об'єктів будь-якого рівня інтеграції на дію екстремальних чинників в різних дозах, включаючи ті, що є власне адаптивними, тобто таких, що підвищують вихідний рівень стійкості. Зокрема, з'являється можливість і необхідність вивчати особливості багатоетапного процесу реагування біологічних об'єктів на весь діапазон доз і потужностей можливих екстремальних впливів (дистресорів). Очевидною є також необхідність дослідження багаторівневих механізмів адаптації на противагу спробам зведення їх тільки до внутрішньоклітинних механізмів. Дійсно, важко припустити, що зміна стійкості, наприклад, якогонебудь рівня інтеграції екологічної системи (популяції, угруповання тощо) зумовлена виключно молекулярними, зокрема, репараційними механізмами. Поза сумнівом, що в цьому

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕХАНІЗМІВ БІОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ

процесі беруть участь й інші системи відновлення – клітинно-репопуляційні, регенераційні, репопуляційні процеси на рівні популяції тощо.

Все вищесказане зумовлює актуальність і необхідність вивчення особливості прояву ефектів адаптації біологічних об'єктів на різних рівнях їх інтеграції. Зауважимо, що з точки зору зазначеної актуальності інтерес для даної теми становлять і результати дослідження власне гормезисних (позитивно стимулюючих) ефектів, оскільки отримані нами дані довели зв'язок адаптаційних процесів з гормезисним і, зокрема, радіогормезисними процесами (Михеев, 2018).

Враховуючи складну динаміку реагування біологічних об'єктів на стресові впливи чинників різної природи, з суто феноменологічних (спостережних, описових) позицій усі реакції біологічних об'єктів на певних рівнях їх організації, залежно від напрямку зміни (модифікації) вихідного рівня стійкості, можна розділити на три види: 1) реакції без кінцевої зміни (навіть тимчасового перевищення протягом спостереження) вихідного рівня адаптованості; 2) реакції з підвищенням (хоча б тимчасово протягом спостереження) вихідного рівня адаптованості – гіперадаптивні (гіпербіотичні); 3) реакції з постійним (незворотним) зменшенням рівня вихідної адаптованості – гіпоадаптивні (гіпобіотичні). Зауважимо, що в літературі поняттю «гіперадаптація» відповідає поняття «адаптивна відповідь» (Volkert, 1988). Звісно, що кожному типу реакції відповідає певний дозовий/концентраційний /потужносний діапазон діючого фактора, тобто будь який чинник за певних кількісних характеристик впливу може бути нейтральним, гіпоадаптивним або гіперадаптивним. Наприклад, виходячи з цих позицій, можна припустити, що за певних концентрацій антиоксиданти будуть діяти як канцерогени (наприклад, амінофеноли), а канцерогени будуть мати протипухлинну дію.

Результат модифікації вихідного рівня стійкості біологічного об'єкта під впливом альтеруючої (модифікуючої) дії фактора будь якої природи до дії стресора (стрес-фактора) також будь якої природи, лише потенційно буває таким, що або адаптує (гіперадаптує) або дезадаптує (гіпоадаптує) об'єкт. Знак (напрямок) та величина впливу модифікуючого фактора може виявитися лише при наступному застосуванні так званого «тест-фактора», який ще називають «ушкоджуючим чинником», що, на нашу думку, адекватно відображає суть взаємодії чинни-

ка і об'єкта, оскільки завжди можна встановити рівень організації об'єкта, на якому спостерігаються перебудовчі (зокрема, деструктивні) зміни під впливом дії стрес-фактора. Якщо такий фактор підвищує вихідний рівень стійкості об'єкта, то його називають «гормезисними» або «адаптивним фактором».

Оскільки схема вивчення модифікуючих впливів передбачає використання двох доз (альтеруючої і тестуючої), то у випадку спостереження адаптивної відповіді (гіперадаптації) важливо підкреслити, що має місце парадоксальний характер такого впливу, коли негативний вплив одного стресового тест-фактора більш виражений ніж ефект сумісної дії адаптуючого (гормезисного) фактора і того ж самого тест-фактора.

Сказане стосується фактично можливої профілактичної дії фактора, що модифікує вихідну стійкість об'єкта, коли його дія передуює дії тест-фактора. Але можливий і терапевтичний (постстресуючий, «лікувальний») вплив модифікуючого фактора. Це явище ми назвали «оберненою адаптацією» в основі механізму якого, ймовірно, лежить можливість активувати систему відновлення в постстресорному періоді, тобто знайти (на жаль, суто емпірично) баланс між пошкодженням і відновленням. Іншими словами, існує відносна симетричність спільної дії двох факторів, тобто порядок їхньої дії може не мати істотного значення, що стосовно гіперадаптивної відповіді означає можливість застосування гіперадаптивного впливу після тестуючого як терапевтичного, а не тільки профілактичного (Михеев и др., 2008).

Зауважимо, що ми розглядаємо лише фенотиповий прояв гіперадаптивної відповіді – фенотипову гіперадаптацію – ФГА, яка має транзитивний (транзиторний), тобто минулий у часі характер, відносність за параметрами і певну неспецифічність до наступних впливів. Тривалість ФГА визначається тривалістю фаз позитивного перерегулювання перехідного періоду (процесу), Наприклад, транзиторність підвищення рівня АФК за дії стресорів (Колупаєв, Карпец, 2019) як характеристика первинного механізму ФГА.

Враховуючи факт існування ендогенної ритміки значень структурно-функціональних параметрів біологічного об'єкта, можна припустити існування і конститутивної (синоніми: спонтанної, вихідної, «контрольної», ендогенної, фонові) поряд з індуцибельною/стимульованою (синоніми: викликаного, ін-

дукованої, екзогенної) фенотипової (епігенетичної) гіперадаптації (ФГА).

З практичної точки зору важливо вказати на можливість закріплення стану гіперадаптованості, коли постфакторні (постстресові) умови сприяють його прояву. Так, гормезисний ефект (умова ФГА) рослин, що отримані з насіння, опроміненого в потенційно гормезисній дозі, залежить від умов їх постфакторного вирощування. Наприклад, в польових умовах, коли опромінене насіння часто висіваються в недостатньо вологий ґрунт, стимульовані внаслідок опромінення проростки з довшим коренем виявляються краще забезпечені водою і поживними речовинами. І чим триваліший період посушливих умов, тим більшою мірою виявиться ростова стимуляція і більш істотними будуть (позитивними в бік рослин з опроміненого насіння) відмінності в проходженні фаз розвитку і врожаї (Чурюкин, Гераськин, 2013).

Для створення несуперечливої концепції адаптивної відповіді необхідно дослідити структуру перехідних процесів, що індукуються екстремальними впливами, і встановити їх зв'язок з типами адаптивної відповіді (з'ясувати, що саме відбувається – адаптація чи дезадаптація), а також показати роль багаторівневих механізмів в адаптивній відповіді. ФГА виникає на певній стадії позитивного перерегулювання (понадвідновлення) вихідного стану біологічного об'єкта у відповідь на дію надграничного рівня фактора будь-якої природи (Михеев, 2015).

Прояв ФГА біологічних об'єктів можливий на будь-якому рівні їхньої структурно-функціональної організації. Чим вищий цей рівень, тим вища доза стресора, до якої в нього можуть бути індукована гіперадаптивна відповідь, і тим вища сама гіперадаптивна доза. Іншими словами, якщо доза/потужність стрес-фактора перевершує поріг розвитку реакції об'єкта для конкретного рівня його інтеграції, то вона індукує/стимулює перехідний процес, наявність гіперкомпенсаторної фази за значеннями параметрів, що позитивно характеризують його життєздатність (наприклад, швидкість росту), є необхідною умовою для отримання гіперадаптивної відповіді. Загалом, чим вищий рівень поглинених доз / потужностей/ концентрацій діючого чинника, тим на більш високому структурно-функціональному рівні індукується/стимулюється перехідний процес.

Механізми ФГА (відповідь на питання «ЯК?»)

Враховуючи багаторівневості структурно-функціональної організації біологічних сис-

тем, можна вважати, що існує ціла ієрархія механізмів їх функціонування взагалі та ієрархія механізмів реагування на дію стресорів (сприйняття, трансдукція сигналів, відновлення тощо). Який зміст ми вкладаємо в поняття «механізм», трактування чи визначення якого більшість дослідників не вважають за необхідне і користуються лише інтуїтивним сприйняттям його змісту? З нашої точки зору, розкрити механізм якогось явища, значить описати явище (феномен), встановлене для будь-якої системи за допомогою опису поведінки і взаємодії елементів цієї системи. Наприклад, якщо феномен радіаційного пригнічення ростової активності кореня описати із залученням даних про реакцію складових його тканин (центру спокою, меристеми, зони диференціювання тощо), то це якраз і буде опис безпосереднього механізму зазначеного феномена. Очевидно, що внесок окремих елементів-тканин в цій ситуації буде для даної, інгібуючої дози, цілком визначеним, і якісь тканини, ймовірно, виявляться критичними з точки зору їх визначального внеску в механізм реакції. В іншому діапазоні доз «ваги» тканин можуть змінитися і, відповідно, може мати місце інший механізм з іншими критичними структурами на головних «ролях».

Через ієрархічну організацію біологічних систем опис механізму явища вищого структурно-функціонального рівня буде одночасно феноменом для нижчого рівня організації. У вищеописаному прикладі, якщо з'ясується визначальна роль меристеми в механізмі інгібування росту кореня, то реакція самої меристеми на опромінення вже буде виступати як феномен, що потребує своєї процедури з'ясування внеску її (меристеми) складових.

Таким чином, ФГА являє собою процес і результат функціонування конститутивних або індукційних/стимульованих механізмів відновлення таких змін. ФГА на конкретному структурно-функціональному рівні може забезпечуватися всією ієрархією його механізмів відновлення, починаючи з репараційного і закінчуючи, наприклад, репопуляційними. Механізмів (рівнів) гіперадаптації існує стільки, скільки існує механізмів (рівнів) відновлення, які, між іншим, працюють і за нормальних умов існування біологічного об'єкта. Іншими словами, існує потреба у функціонуванні механізмів відновлення незалежно від наявності чи відсутності дії стресового чинника. Саме ці механізми забезпечують динамічну стабільність (гомеостаз) біологічних систем і вони ж зумовлюють певну ритмічність рівня стресостійкості (ендогенна ритміка стійкості). Останнє означає, що

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕХАНІЗМІВ БІОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ

Класифікація адаптивних перетворень біологічних систем-об'єктів в умовах гострої дії систем-чинників [Classification of adaptive transformations of biological systems-objects in conditions of acute action of systems-factors]

Адаптивні перетворення (механізми) біологічних систем об'єктів (СО) [Adaptive transformations (mechanisms) of biological systems of objects (SO)]		
Проліферативні [Proliferative]	Функціональні [Functional]	Структурні [Structural]
спричинені модифікацією кількості попередньо існуючих елементів СО [caused by a change in the number of pre-existing elements of the SO]	пов'язані із зміною якості функціонування елементів СО [associated with a change in the quality of functioning of SO elements]	зумовлені зміною відносин між первинними елементами (підсистемами СО) [caused by a change in the relationship between the primary elements (subsystems of the SO)]

організми здатні спонтанно переходити в стан підвищеного або зниженого рівня стійкості.

Ще одним парадоксом ФГА є те, що в її основі лежать процеси деградації (деструкції, зміни, модифікації в широкому сенсі), результатом яких є виникнення відповідних сигналів, що зумовлюють у кінцевому підсумку реалізацію механізмів гіперадаптації. Слід зауважити, що подібно до того, як існують ендогенні процеси відновлення, існують і ендогенні процеси деградації (наприклад, апоптоз), що лише підсилюються (стимулюються) дією стресорів в гормезисних дозах.

Згадане вище поняття «деструктивні зміни» чи поняття «процеси деградації» допускають досить широке їх трактування, охоплюючи всі можливі способи перетворення системи-об'єкта (СО). Підставою для такого твердження є результати, отримані в рамках загальної теорії систем (ЗТС), розробленої Ю.А. Урманцевим (1974). Згідно з основним положенням цієї теорії, конкретна система-об'єкт здатна перейти (а) або в саму себе – за допомогою тотожних перетворень, (б) або в інші СО – за допомогою одного з семи, і лише семи різних перетворень елементів, а саме змін: (1) кількості, (2) якості, (3) відносин, (4) кількості і якості, (5) кількості і відносин, (6) якості і відносин, (7) кількості, якості і відносин всіх або частини елементів СО. Очевидно, що за будь-якого типу перетворення СО змінюється решта всіх характеристик її елементів, тобто в чистому вигляді кожної з перебудов не існує, але домінуючим на певному відрізку часу або місці може бути той або інший її тип. Крім того, важливо підкреслити, що вказані типи перетворення можуть виступати у ролі сигналів, що можуть запустити каскад відновлювальних механізмів.

Розглянута класифікація типів перетворення систем була взята нами за основу і з її допомогою запропоновано класифікацію (таблиця) первинних типів адаптивних перетворень (механізмів) біологічних СО у разі дії на них системи-чинника (СЧ): 1) проліферативні (спричинені модифікацією кількості попередньо існуючих елементів СО); 2) функціональні (пов'язані із зміною якості функціонування елементів СО); 3) структурні (зумовлені зміною відносин між первинними елементами СО).

Однією з теоретичних основ запропонованого нами підходу до опису механізмів ФГА є обґрунтування положення про те, що адаптивні (приспосувальні) реакції зумовлені, насамперед, інерційністю (недосконалістю, неточністю) роботи систем відновлення і, зокрема, явищем перерегулювання ними значень певних структурних і функціональних параметрів. Підставою для цього уявлення є той факт, що перебіг реакцій об'єктів у відповідь на дію екстремальних чинників характеризується фазністю, що, у свою чергу, зумовлює зміну стійкості біологічного об'єкта до повторних впливів. Саме з фазою понадвідновлення (одного з видів перерегулювання) і пов'язана адаптивна відповідь, тобто такий вид реакції, коли підвищується вихідний рівень адаптованості. З цих позицій усї відповіді організму або будь-якої іншої біологічної системи на дію надпорогових доз стресорів розглядаються з точки зору модифікації їхньої адаптаційної здатності (потенціалу), що виявляється при наступних впливах того ж або іншого за своєю природою чинника.

Інший принциповий аспект проблеми стресових станів біологічних об'єктів пов'язаний з необхідністю врахування багаторівневості їхньої структурно-функціональної організа-

ції, що дозволяє припустити також існування і багаторівневої індуцибельної/стимульованої системи, що забезпечує як багаторівневі реакції біологічного об'єкта, так і багаторівневі механізми його адаптивних реакцій. Необхідність застосування такого підходу зумовлена численними і далеко не завжди вдалим спробами звести все різноманіття механізмів адаптивних реакцій лише до механізмів, що функціонують на внутрішньоклітинному рівні, наприклад, така тенденція простежується в спробах зведення різноманітних механізмів реакцій на радіаційний вплив лише до механізму індукції/стимуляції додаткового синтезу ферментів, що репарують ДНК або білків теплового шоку у випадку застосування підвищених температур (Филиппович, 1991; Schwartz, 1998). При цьому часто-густо не враховується наявність і можливості ієрархічної організації біологічного об'єкта, кожен структурно-функціональний рівень якого (клітина, тканина, орган, система органів тощо) здатний у відповідних умовах (доза і потужність фактора, що впливає, тип реакції, що реєструється, стан самого біологічного об'єкта тощо) забезпечити умови для адаптивної відповіді всієї системи. Наприклад, добре відомі процеси модифікації значень параметрів клітинної проліферації, ростової активності і розмноження особин на популяційно-організмівому рівні тощо, що проходять за певних умов стадію надвідновлення (гіперкомпенсації), вказують на принципову можливість отримання гіперадаптаційного (загартувального, тренувального) ефекту за рахунок гіперкомпенсаторних процесів, що відбуваються за участю практично всіх рівнів структурно-функціональної організації біологічного об'єкта (Нефедов и др., 1991, Lekevicius, 1997).

Якщо стосовно індукованого/стимульованого репараційного процесу (зокрема, за рахунок більшої потужності роботи ферментативної репараційної системи) зрозуміло, як забезпечується підвищена стійкість до повторної дії стресора, то за рахунок яких механізмів може відбутися підвищення стійкості при підвищенні (на етапі гіперкомпенсації), наприклад, швидкості клітинної проліферації? Зрозуміло, що підвищена швидкість клітинної проліферації може слугувати фактором зниження толерантності клітин до повторної дії стресора, на що однозначно вказує закон Бергоньє–Трібондо. Проте, якщо правильним є наше припущення, то за рахунок вищої швидкості проліферації модифікованих адаптивним впливом клітин може сформуватися достатньо велика критична клітинна маса, що забезпечить

в подальшому більш повне і ефективне відновлення критичних тканин рослин. Це припущення підтвердилось в наших дослідженнях ролі проліферативної активності меристематичних клітин у забезпеченні радіоадаптивної відповіді рослин (Михеев и др., 1998). Очевидно, що ферментативну репараційну систему слід розглядати як найбільш фундаментальну (з власне біологічних) систему, стимуляція активності якої може безпосередньо забезпечити підвищення вихідного рівня резистентності (зокрема, радіорезистентності). Стресор (стрес-фактор), що індукує в СО перехідний процес, може крім стимуляції роботи репараційної системи, забезпечити в певний момент (фазу, етап) перехідного процесу підвищену проліферативну активність, наприклад, шляхом незворотного пошкодження (апоптозного або некрозного типу) частини клітин, продукти деградації яких, ймовірно, і є «репопуляційним сигналом», природа якого ще до кінця не з'ясована. Проте, важливо підкреслити, що стресор здатний впливати не тільки безпосередньо на репараційну систему, а й опосередковано модифікувати її через вищі рівні структурно-функціональної інтеграції. Посилення активності генів, що кодують ферменти репараційної системи, може бути забезпечене не тільки шляхом посилення синтезу білка в поодинокій клітині, а й шляхом збільшення частки клітин, що синтезують необхідний комплекс білків. Крім цього, сумарна генетична активність здатна посилитися шляхом збільшення чисельності відповідних особин, тобто бути забезпечена вже на рівні популяції. На користь такого припущення, зокрема, свідчать результати досліджень В.Н. Афанасьєва і Н.П. Мотилевича (Афанасьев, Мотылевич, 1989), які встановили, що значний внесок в процес відновлення швидкості синтезу ДНК в популяції опроміненних клітин на фоні відновлення в кожній клітині вносить зміна структури клітинної популяції під впливом іонізуючого опромінення. Так, популяція клітин HeLa в логарифмічній фазі росту на 60% складається з клітин, що перебувають у G1(G0)-фазі, на 23% – у стадії синтезу ДНК (S-фаза) і на 17% – у стадії G2+M. У першу годину після опромінення в дозі 10 Гр розподіл клітин за фазами циклу мало відрізнявся від контролю, у зв'язку із затримкою просування клітин за циклом. Далі, оскільки клітини, опромінені в S- і G2-фазах, зупиняються на більш тривалий час, відбувається зменшення кількості клітин у фазі G1(G0) і збільшення кількості клітин в S-фазі на фоні практично незмінної кількості клітин у фазах G2+M. Надалі відзначено накопичення клітин в G2+M фазах.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕХАНІЗМІВ БІОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ

Як видно, через деякий час після опромінення в клітинній популяції відбувається збільшення частки ДНК-синтезуючих клітин, що не може не впливати на процес відновлення синтезу ДНК і, як результат, на гіперадаптивну відповідь. Вказані вище автори, говорять про «справжнє відновлення в кожній клітині», маючи, мабуть, на увазі «несправжність» відновлення на рівні популяції. На наш погляд, позиція авторів є наслідком явного або неявного застосування принципу ендоцитозентризму, відповідно до якого робиться спроба все пояснювати тільки на основі внутрішньоклітинних механізмів. Зрозуміло, що клітинні механізми забезпечують найбільш фундаментальний механізм реакцій біологічних об'єктів на екстремальні дії чинників, але ієрархія біосистем може не обмежуватись лише клітинним рівнем і «доза гена» може бути збільшена за допомогою структур вищого, ніж клітина, рівня інтеграції.

Таким чином, біологічна система має своєрідну структурно-функціональну пам'ять про попередні дії екзогенних та/чи ендогенних чинників і ця пам'ять значною мірою детермінує характер подальших реакцій на дію «нових» стресорів. Саме ця пам'ять і дозволяє біологічній системі, що перебуває, зокрема, в стані гіперкомпенсації (у розглянутому прикладі – у стані підвищеної швидкості клітинної проліферації), забезпечувати підвищену стійкість до подальших впливів стрес-факторів. І відбувається це не стільки за рахунок репараційних механізмів, скільки за рахунок механізмів відновлення вищих рівнів інтеграції, які також беруть участь в «запам'ятовуванні» слідів впливу стрес-факторів.

Важливою проблемою для біології стресу є з'ясування природи стресового сигналу, що здійснює епігенетичний вплив і, таким чином, запускає адаптивну відповідь. Так, вважається, що найбільш універсальною системою такого роду є система редокс-регуляції (Колупаєв, Карпец, 2019), яка запускає механізм трансдукції сигналу. Ми вважаємо, що такий механізм точніше було б назвати найбільш розповсюдженим, оскільки біологічні об'єкти найчастіше зазнають дії саме таких факторів, які безпосередньо спричиняють збільшення вмісту в тканинах активних форм кисню (АФК). На важливість АФК вказує також можливість підсилення первинного АФК-сигналу за рахунок підвищеної активності АФК-генеруючих ферментів (Mitter et al., 2011).

З нашої точки зору, сприймати дію стресора (тобто виступати в ролі первинної мішені)

може будь-яка біологічна структура. Залежно від характеристик стрес-фактора (потужності, дози, концентрації, якості) такими структурами-мішенями можуть бути унікальні або множинні структури. Наприклад, у разі іонізуючої радіації, залежно від дози, мішенню може бути унікальна структура типу ядра, або множинна структура у вигляді мембранних структур. Мішенню температурного чинника, фактично, є весь організм, оскільки від його (тобто температурного фактора) рівня залежить функціонування всіх систем організму. Інакше кажучи, існують неспецифічні і специфічні мішені. Крім того, специфічні мішені можуть реагувати неспецифічно, коли параметри чинника виходять за «робочу» зону мішені (сенсора).

В чому сенс біологічної адаптації (гіперадаптації, ФГА), якщо її ціною є деструктивні процеси, відновлення від яких потребує витрат певних енергетичних та субстратних ресурсів? Власне у цьому питанні міститься і відповідь на нього. Біологічним системам не треба було б використовувати відновлювальні механізми при дії стресорів, якби в них нічого не змінювалось. Проте, біологічна система, як система відкрита, постійно зазнає впливу екзогенних та/чи ендогенних чинників, що виводять її з рівноваги і, таким чином, переводить її в стан, який потребує відновлення до вихідного.

Вважаємо за необхідне зробити деякі узагальнення та припущення, що можуть стати певною основою майбутньої теорії біологічної адаптації, а саме:

- усі реакції біологічних об'єктів на екстремальні впливи можна розділити на три види: а) реакції без зміни вихідного рівня адаптованості; б) реакції з підвищенням вихідного рівня адаптованості – гіперадаптивні; в) реакції зі зменшенням рівня вихідної адаптованості – гіпоадаптивні;

- прояв ФГА біологічних об'єктів можливий на будь-якому рівні їхньої структурно-функціональної організації. Чим вищий цей рівень, тим вища доза стресора, до якої в нього може бути індукована гіперадаптивна відповідь, і тем вища сама гіперадаптивна доза;

- можлива конститутивна та індукбельна/стимульована фенотипова (епігенетична) гіперадаптація (ФГА). ФГА являє собою процес і результат функціонування конститутивних або індукбельних/стимульованих механізмів відновлення таких змін. ФГА на конкретному структурно-функціональному рівні може забезпечуватися всією ієрархією його механізмів ві-

дновлення (починаючи з репараційного і закінчуючи, наприклад, репопуляційними). Механізми (рівнів) гіперадаптації існує стільки, скільки існує механізмів (рівнів) відновлення. В основі механізму ФГА лежать процеси модифікації (зокрема, деградації) вихідного стану системи, результатом якої є виникнення відповідних сигналів, що зумовлюють у кінцевому підсумку реалізацію механізмів гіперадаптації;

- ФГА виникає на певній стадії позитивного або негативного перерегулювання (понад-відновлення) вихідного стану біологічного об'єкта у відповідь на дію надпорогового рівня фактора будь-якої природи. ФГА має транзитивний, минулий характер і відносність за параметрами, тобто певну неспецифічність до наступних впливів; тривалість ФГА визначається тривалістю фаз перерегулювання перехідного періоду;

- існує можливість закріплення стану гіперадаптованості, коли постфакторні (постстресові) умови сприяють його прояву;

- гіперадаптивного рівня екзогенні та ендогенні чинники досягають лише тоді, коли за своїми кількісними характеристиками (доза і потужність) наближаються до характеристик комплексного ендогенного фактора, що зумовлює конститутивний (спонтанний) рівень змін (в окремому випадку, ушкоджень) у системі;

- існує відносна симетричність спільної дії двох чинників, тобто порядок їхньої дії може не мати істотного значення, що стосовно до гіперадаптивної відповіді означає можливість застосування впливу, що гіперадаптує, після тестування як терапевтичного, а не тільки профілактичного.

ЛІТЕРАТУРА

Афанасьев В.Н., Матилевич Н.П. 1989. Индукция репликативного синтеза ДНК в пролиферирующих клетках в ответ на гамма-облучение. Анализ методом проточной цитометрии. В кн.: 1 Всесоюз. радиобиол. съезд: Тез. докл. Т. 1. Пушино, с. 30-131.

Барабой В.А. 2006. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. Киев, 424 с.

Веселова Т.В., Веселовский В.А., Чернавский Д.С. 1993. Стресс у растений (Биофизический подход). Москва, 144 с.

Генкель П.А. 1982. Физиология жаро- и засухоустойчивости растений. Москва, 280 с.

Каплан Е.Я., Цыренжапова О.Д., Шанталова Л.Н. 1990. Оптимизация адаптивных процессов организма. Москва, 94 с.

Колупаев Ю.Е., Карпец Ю.В. 2019. Активные формы кислорода, антиоксиданты и устойчивость растений к действию стрессоров. Киев, 277 с.

Кордюм Е.Л., Сытник К.М., Бараненко В.В., Белявская Н.А., Климчук Д.А., Недуха Е.М. 2003. Клеточные механизмы адаптации растений к неблагоприятным воздействиям экологических факторов в естественных условиях. Киев, 277 с.

Михеев А.Н. 2018. Гиперадаптация: Стимулированная онтогенетическая адаптация растений. Киев, 423 с.

Михеев А.Н. 2018. Модификация онтогенетической адаптации. Киев, 396 с.

Михеев А.Н., Гуца Н.И., Малиновский Ю.Ю., Гродзинский Д.М. 1998. Роль пролиферативной активности меристематических клеток в обеспечении радиоадаптивного ответа растений. Доклады НАН Украины. 10 : 174-177.

Михеев А.Н., Шилина Ю.В., Овсянникова Л.Г. 2008. Может ли хроническое излучение быть радиотерапевтическим для растительных объектов, подвергшихся ингибирующему действию острого гамма-облучения? (К вопросу о низкодозовой радиотерапии). Научные работы: Научно-методический журнал. Экология. Спецвыпуск. [Миколаїв] 102 (89) : 18-22.

Нефедов В.П., Ясайтис А.А., Новосельцев В.Н. и др. 1991. Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем. Новосибирск, 232 с.

Селье Г. 1972. На уровне целого организма. Москва, 123 с.

Селье Г. 1982. Стресс без дистресса. Москва, 128 с.

Урманцев Ю.А. 1974. Симметрия природы и природа симметрии. Москва, 229 с.

Урманцев Ю.А., Гудсков Н.М. 1986. Проблема специфичности и неспецифичности ответной реакции растений на повреждающее воздействие. Журн. общей биологии. 47 (3) : 337-349.

Филиппович И.В. 1991. Феномен адаптивного ответа клеток в радиобиологии. Радиобиология. 31 (6) : 803-813.

Чурюкин Р.С., Гераськин С.А. 2013. Влияние облучения (⁶⁰Co) семян ячменя на развитие растений на ранних этапах онтогенеза. Радиация и риск. 22 (3) : 81-92.

Calabrese E.J., Baldwin L.A. 2000. Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. Hum. Exp. Toxicol. 19 (1) : 41-75.

Lekevicius E. 1997. A model of adaptative rearrangements on community, population and organism levels: Thesis for Habilitation Natural Sciences, Vilnius, 81 p.

Mitter A.H., Whelan J., Soole K.L., Day D.A. 2011. Organization and regulation of mitochondrial respiration in plants. Ann. Rev. Plant Biol. 62 : 79-104.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕХАНІЗМІВ БІОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ

- Schwartz J.L. 1998. Alteration in chromosome structure and variations in the inherent radiation sensitivity of human cells. *Rad. Res.* 149 (4) : 319-324.
- Volkert M.R. 1988. Adaptive response of *Escherichia coli* to alkylation damage. *Environ. Mol. Mutagen.* 1 (2) : 241-255.

REFERENCES

- Afanasyev V.N., Matylevich N.P. 1989. Induction of replicative DNA synthesis in proliferating cells in response to gamma irradiation. Analysis by flow cytometry. In: 1 All-Union. radiobiol. Congress: Abstracts, vol. 1. Pushchino, pp. 130-131. (In Russian)
- Baraboy V.A. 2006. Stress: nature, biological role, mechanisms, outcomes. Kiev, 424 p. (In Russian)
- Veselova T.V., Veselovsky V.A., Chernavsky D.S. 1993. Stress in Plants (Biophysical Approach). Moscow, 144 p. (In Russian)
- Genkel P.A. 1982. Physiology of heat and drought resistance of plants. Moscow: Nauka, 280 p. (In Russian)
- Kaplan E.Ya., Tsyrenzhapova O.D., Shantalova L.N. 1990. Optimization of the adaptive processes of the body. Moscow, 94 p. (In Russian)
- Kolupaev Yu.E., Karpets Yu.V. 2019. Reactive oxygen species, antioxidants and plant resistance to stressors. Kiev, 277 p. (In Russian)
- Kordyum E.L., Sytnik K.M., Baranenko V.V., Belyavskaya N.A., Klimchuk D.A., Nedukha E.M. 2003. Cellular mechanisms of plant adaptation to adverse effects of environmental factors in natural conditions. Kiev, 277 p. (In Russian)
- Mikheev A.N. 2018. Hyperadaptation: Stimulated ontogenetic adaptation of plants. Kiev, 423 p. (In Russian)
- Mikheev A.N. 2018. Modification of ontogenetic adaptation. Kiev, 396 p. (In Russian)
- Mikheev A.N., Gushcha N.I., Malinovsky Yu.Yu., Grodzinsky D.M. 1998. The role of the proliferative activity of meristematic cells in ensuring the radioadaptive response of plants. *Dopovidi NAN Ukraine.* 10 : 174-177. (In Russian)
- Mikheev A.N., Shilina Yu.V., Ovsyannikova L.G. 2008. Could chronic radiation be radiotherapeutic for plant objects exposed to the inhibitory effect of acute gamma radiation? (On the issue of low-dose radiotherapy). *Science Practices: Science-methodical journal. Ecology.* [Mikolaiv]. 102 (89) : 18-22. (In Russian)
- Nefedov V.P., Yasaytis A.A., Novoseltsev V.N. et al. 1991. Homeostasis at Various Levels of the Organization of Biosystems. Novosibirsk, 232 p. (In Russian)
- Selye G. 1972. At the level of the whole organism. Moscow, 123 p. (In Russian)
- Selye G. 1982. Stress without distress. Moscow, 128 p. (In Russian)
- Urmantsev Yu.A. 1974. Symmetry of nature and nature of symmetry. Moscow, 229 p. (In Russian)
- Urmantsev Yu.A., Gudskov N.M. 1986. The problem of specificity and non-specificity of the response of plants to damaging effects. *Zhurnal Obschei Biologii.* 47 (3) : 337-349. (In Russian)
- Filippovich I.V. 1991. The phenomenon of adaptive response of cells in radiobiology. *Radiobiologiya.* 31 (6) : 803-813. (In Russian)
- Churyukin R.S., Geraskin S.A. 2013. Influence of irradiation (^{60}Co) of barley seeds on plant development in the early stages of ontogenesis. *Radiatsiya i Risk.* 22 (3) : 81-92. (In Russian)
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 2000. Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. *Hum. Exp. Toxicol.* 19 (1) : 41-75.
- Lekevicius E. 1997. A model of adaptive rearrangements on community, population and organism levels: Thesis for Habilitation Natural Sciences, Vilnius, 81 p.
- Mitter A.H., Whelan J., Soole K.L., Day D.A. 2011. Organization and regulation of mitochondrial respiration in plants. *Ann. Rev. Plant Biol.* 62 : 79-104.
- Schwartz J.L. 1998. Alteration in chromosome structure and variations in the inherent radiation sensitivity of human cells. *Rad. Res.* 149 (4) : 319-324.
- Volkert M.R. 1988. Adaptive response of *Escherichia coli* to alkylation damage. *Environ. Mol. Mutagen.* 1 (2) : 241-255.

*Надійшла до редакції
09.03.2021 р.*

**GENERAL PRINCIPLES OF ORGANIZATION OF MECHANISMS
OF BIOLOGICAL ADAPTATION**

O. M. Mikheev

*Institute of Cell Biology and Genetic Engineering
of the National Academy of Sciences of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)
E-mail: mikhalex7@yahoo.com*

The fact of existence of a hierarchical organization of biological systems substantiates the existence of a hierarchy of mechanisms of their functioning and a hierarchy of mechanisms of response to stressors. It was shown that the adaptive response is based on the hormesis action of factor, and the study of mechanism of adaptive action can be reduced to the study of mechanism of hormesis effects caused by hypercompensatory processes in objects exposed to a certain stress factor. There are constitutive and inducible/stimulated phenotypic hyperadaptation (PHA). It occurs at a certain stage of positive readjustment of initial state of biological object in response to action of above-threshold levels of factors of any nature. PHA is a process and result of the functioning of constitutive or inducible/stimulated mechanisms of recovery. The whole hierarchy of recovery mechanisms, of which there are as many as there are recovery mechanisms (levels), can provide PHA at a particular level of the organization. PHA has a transitive, transient nature. There is a possibility of consolidating the state of hyperadaptation, when post-factor (post-stress) conditions contribute to its manifestation. PHA is based on processes of modification of initial values of parameters of a biological object, the result of which is the emergence of appropriate signals that determine the implementation of hyperadaptation mechanisms at final.

Key words: *system approach, hormesis, adaptation*

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

A. H. Михеев

*Институт клеточной биологии и генетической инженерии
Национальной академии наук Украины
(Киев, Украина)
E-mail: mikhalex7@yahoo.com*

На основе факта существования иерархической организации биологических систем обосновывается существование иерархии механизмов их функционирования и иерархия механизмов реагирования на действие стрессоров. Показано, что в основе адаптивного ответа лежит гормезисное действие фактора, а изучение механизма адаптирующего действия можно свести к изучению механизма гормезисных эффектов, обусловленных гиперкомпенсаторными процессами в объектах, подверженных действию определенного стресс-фактора. Существуют конститутивная и индуцибельная/стимулированная фенотипическая гиперадаптация (ФГА), которая возникает на определенной стадии положительного перерегулирования исходного состояния биологического объекта в ответ на действие надпорогового уровня фактора любой природы. ФГА представляет собой процесс и результат функционирования конститутивных или индуцибельных/стимулированных механизмов восстановления. ФГА на конкретном уровне организации может обеспечиваться всей иерархией механизмов восстановления, которых существует столько, сколько существует механизмов (уровней) восстановления. ФГА имеет транзитивный, преходящий характер. Существует возможность закрепления состояния гиперадаптированности, когда постфакторные (постстрессовые) условия способствуют его проявлению. В основе ФГА лежат процессы модификации исходных значений параметров биологического объекта, результатом которых является возникновение соответствующих сигналов, обуславливающих в конечном итоге реализацию механизмов гиперадаптации.

Ключевые слова: *системный подход, гормезис, адаптация*