

**АДАПТАЦИЯ К ПАССИВНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ:
ВЛИЯНИЕ НА СУБЪЕКТИВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ,
ТРЕВОЖНОСТИ И УРОВЕНЬ МОЗГОВОГО
НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА (BDNF)**

© 2019 г. О. С. Глазачев^{1, *}, С. Ю. Крыжановская¹, Е. Н. Дудник¹, М. А. Запара¹,
В. Г. Самарцева¹, Д. Суста^{1, 2}

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

²Городской университет Дублина, школа здоровья и физической работоспособности человека,
Дублин, Ирландия

*E-mail: glazachev@mail.ru

Поступила в редакцию 03.03.2019 г.

После доработки 11.03.2019 г.

Принята к публикации 11.03.2019 г.

Различные методики тепловой акклиматизации, адаптации к пассивной гипертермии (ПГ) рассматриваются как альтернатива/дополнение физическим тренировкам для здоровых лиц, профессиональных спортсменов, пациентов с различными заболеваниями. Изучаются физиологические эффекты срочной и долговременной тепловой адаптации, ведется поиск ее сывороточных маркеров. В данном исследовании участвовали 30 здоровых мужчин (возраст 20.2 ± 2.1 лет), рандомизированные на 2 равные группы. Первые проходили 10-недельный курс из 24 процедур ПГ: сначала 3 раза в нед. – 12 процедур, затем 2 в нед. – еще 12. Участники помещались на 30–40 мин в капсулу инфракрасного нагревания тела (голова находится вне капсулы). Температура ядра тела к концу процедур повышалась в среднем на 1.8–2.3°C. Участники второй группы в это же время выполняли физическую нагрузку низкой и умеренной интенсивности на эллиптическом тренажере – интервальные тренировки (ИТ). Исходно, в середине и по окончании курса ПГ/ИТ оценивали субъективные характеристики качества жизни (опросник SF-36) и уровень тревожности, а также содержание в крови соматотропного гормона (СТГ), белков теплового шока (БТШ) и мозгового нейротрофического фактора (МНТФ). Результаты: в группе, проходившей ПГ, на 4-й и 10-й нед. адаптации регистрировали значимые позитивные сдвиги по большинству шкал субъективной оценки качества жизни и снижение уровня ситуативной и личностной тревожности, а также повышение концентрации сывороточного БТШ-60 и МНТФ (достоверно превышающие значения в группе ИТ) при отсутствии изменений БТШ-70, 90 и СТГ. В группе, выполнявшей ИТ, существенных различий в сравнении с исходными данными не зарегистрировано. Полученные результаты о новых эффектах долгосрочной адаптации к ПГ открывают возможности использования этого метода в качестве средства индукции нейропластичности и нейрогенеза у относительно здоровых лиц, а в будущем – у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Ключевые слова: пассивная гипертермия, долговременная адаптация, мозговой нейротрофический фактор, белок теплового шока, соматотропный гормон, качество жизни, уровень тревожности

DOI: 10.1134/S0869813919050030

Позитивные эффекты адаптации к курсу процедур пассивной гипертермии (ПГ) и эффекты акклиматизации (физические тренировки в условиях жаркого климата) со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной, нервной и опорно-двигательной систем, а также гематологические, эндокринные и метаболические сдвиги описаны в ряде экспериментальных работ и систематических обзоров [1–4]. Поскольку периодическая ПГ имеет перекрестные эффекты с физической нагрузкой, то может рассматриваться как самостоятельный, удобный и доступный метод адаптации [2, 4]. Процедуры ПГ применяются в реабилитации пациентов, имеющих ограничения в выполнении физических упражнений, например, при остеоартритах, ожирении, поражениях спинного мозга [4]. В обзоре [1] представлены доказательства эффективности ПГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических сосудов, ревматоидным артритом, обструкцией дыхательных путей, хроническими болевыми синдромами, синдромом хронической усталости и пр. У здоровых лиц зарегистрированы достоверные позитивные сдвиги системной гемодинамики и липидного профиля. Важно, что температурная адаптация, процедуры ПГ существенно снижают риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Показаны перспективы применения акклиматизации и ПГ в спортивной медицине [2].

Существуют разные методы и протоколы отпуска тепловых процедур: сауны, бани, тепловые инфракрасные камеры/капсулы, горячие ванны. При этом в разных исследованиях варьируют температура (от 40 до 85°C), влажность воздуха, а также продолжительность (эффективной считается минимальная длительность 20–30 мин) и кратность (от 6–7 до 20–25) процедур [1, 2]. Очевидно, что режим воздействия должен сочетать эффективность с минимальным риском нежелательных последствий. Для субъективной оценки пациентами результатов адаптации к ПГ чаще всего используют структурированные самоотчеты, характеристики качества жизни [1]. Объективными маркерами являются динамика кардио-респираторных показателей, степень прироста температуры ядра тела, а также, вероятно, ими могут быть молекулы цитопротекции – белки теплового шока – БТШ (heat shock proteins, HSP) [6, 7]. Так, показано увеличение содержания внеклеточного HSP72 в крови здоровых добровольцев уже после однократной процедуры ПГ [4, 8]. Кроме того, в адаптацию вовлечены гормоны гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников: продемонстрировано увеличение концентрации соматотропного гормона (СТГ), АКТГ и кортизола [9], пролактина и норадреналина [4] после гипертермических процедур или посещения сауны.

Интерес также вызывают нейропротективные эффекты адаптации к ПГ. Она уменьшает последствия ишемических инсультов и черепно-мозговых травм [10], улучшает когнитивные и двигательные функции, а также психологический статус человека при тепловой акклиматизации [8], что авторы связывают с ремоделированием синаптической передачи и активацией нейрон-нейроглиальных взаимодействий. Важную роль в процессах нейропластичности играет мозговой нейротрофический фактор – МНТФ (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), который в отдельных работах рассматривается в качестве индикатора функционального состояния и эффективности терапии поражений головного мозга [11]. Уровень МНТФ в сыворотке крови повышается под воздействием физических нагрузок [12, 13], при этом степень индукции зависит от интенсивности нагрузки [14] и коррелирует с увеличением содержания МНТФ в мозге [15]. В работе [16] показано очень быстрое кратковременное увеличение уровня сывороточного МНТФ после однократной процедуры пассивной ПГ (погружение в ванну с горячей водой на 20 мин) с восстановлением исходных значений уже через 20–30 мин после гипертермического воздействия. Данных об изменении уровня МНТФ под влиянием длительной адаптации к ПГ в доступной нам литературе не найдено.

Цель настоящего исследования: изучить влияние адаптации к периодической ПГ на субъективные характеристики качества жизни и тревожности, а также на содержание в крови ряда маркеров, потенциально вовлеченных в процессы долговременной температурной адаптации – СТГ, БТШ и МНТФ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 30 мужчин-добровольцев, студентов 2–3 курсов медицинского университета (средний возраст 20.2 ± 2.1 лет, индекс массы тела – 22.8 ± 2.6 кг/м²). Протокол исследований был сформирован в соответствии с положениями “Биоэтических правил проведения исследований на человеке” и одобрен биоэтической комиссией Университета. От всех участников до начала работы было получено письменное информированное согласие.

После предварительного обследования участники были разделены на 2 группы (I и II) по 15 человек (блоковая рандомизация 1 : 1 в блоках по 6), которые не различались по основным демографическим и морфометрическим показателям.

Участники группы I прошли курс пассивной гипертермической адаптации с применением капсулы “Альфа Бэйсик” (Sybaritic Inc., Minnesota, США). Капсула представляет собой эргономичную камеру, в которой может находиться человек в положении лежа и получать процедуры ПГ (инфракрасного прогревания), при этом голова находится вне камеры с возможностью обдува прохладным воздухом инсталлированным в устройство вентилятором. В такой капсуле минимален риск церебральной гипертермии, которая может сопровождаться нарушениями функций [8] и повреждением тканей мозга [17]. Дыхание воздухом комнатной температуры, а не горячим и влажным, препятствует не только нагреву мозговой ткани, но и развитию нежелательных эффектов со стороны дыхательной системы, например, аллергической пневмонии (“sauna lungs”) [18].

Предварительно все участники группы I проходили тестовую процедуру с повышением температуры в капсуле от начальных 40°C на 10°C каждые 10 мин до достижения индивидуального субъективного порога переносимости с измерением температуры ядра тела. В последующем параметры процедур гипертермической адаптации подбирались индивидуально. В среднем температура в капсуле устанавливалась в диапазоне 65–80°C, влажность – 10–15%, при этом температура ядра тела участника к концу процедуры повышалась на 1.8–2.3°C. Рекомендуемая длительность одной процедуры составляла 40 мин. Однако не все обследуемые выдерживали такую продолжительность, поэтому первые процедуры у отдельных участников были сокращены до 25–30 мин. Каждый участник прошел 24 процедуры ПГ за 10 нед. в следующем режиме: первый период – по 3 процедуры в нед. через день, всего 12 за 4 нед.; второй период – по 2 процедуры в нед., 12 процедур за 6 нед. Всем участникам было рекомендовано посещать процедуры в достаточно гидратированном состоянии, не менее чем через три часа после приема пищи и кофеина, на весь период участия в исследовании не менять режим питания и уровня физической активности.

Участники группы II, учитывая очевидность отсутствия каких-либо воздействий при попытке организации плацебо-процедур, приглашались в лабораторию в те же сроки и с той же частотой, что и обследуемые группы I, для прохождения интервальных тренировок (ИТ) на эллиптическом тренажере HouseFit N-300 (КНР). Нагрузка умеренной интенсивности (45–55% от индивидуальных значений максимальной ЧСС) выполнялась в течение 6–7 мин и чередовалась с периодами отдыха (вращение педалей с нагрузкой 25–30% от максимальной ЧСС). Продолжительность каждой тренировки – 40 мин, всего 24 тренировки за 10 нед.

До и сразу после каждой процедуры (тренировки) у обследуемого, находящегося в ложе капсулы (сидя на тренажере), измеряли значения ЧСС, систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД, автоматический тонометр AND UA-767, AND, Япония), температуру ядра тела (инфракрасный термометр AND DT-635, AND, Япония). В динамике каждой процедуры осуществляли мониторинг значений сатурации крови кислородом (SpO_2) и ЧСС с помощью пульсоксиметра MD300 (B-CE Tech, КНР).

Исходно, после прохождения 12 процедур (тренировок) и через 2 дня по окончании полного 10-недельного цикла все участники исследования проходили комплексное тестирование, а также у них производился забор крови. Оценивали динамику субъективно воспринимаемого качества жизни (КЖ) при помощи русскоязычного аналога вопросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) [19]. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал, показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ по конкретному показателю. Шкалы группируются в два интегральных показателя: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья».

Определяли уровень тревожности, применяя тест ситуативной и личностной тревожности Ч. Спилбергера в русскоязычной адаптации А.Б. Леоновой [20]. Интерпретация результатов осуществляли на основе расчета суммы баллов по каждой из 2 шкал, варьирувавших от 20 до 80. Оценку степени тревожности осуществляли на основе следующих диапазонов значений: 20–30 баллов – низкий уровень; 31–45 – средний, более 46 – высокий уровень тревожности.

Забор венозной крови проводился медицинской сестрой утром с 8-00 до 9-30 у каждого участника натощак в условиях лаборатории. Производили забор 10 мл крови из вен предплечья в предварительно охлажденные пробирки объемом 10 мл, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту с последующим ультрацентрифугированием (3500 об./мин при температуре 4°C, 15 мин) и сепарированием сыворотки в 4 микрокуветы по 1 мл в каждую, которые хранили затем при температуре –80°C. Определение концентраций СТГ, БТШ (60, 70, 90) и МНТФ в образцах сыворотки проводилось в сертифицированной лаборатории «ЭФИС» (Москва) индивидуально по всем пробам на одних планшетах.

Концентрацию МНТФ в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора «Human Free BDNF Quantikine ELISA, DBD00» фирмы R&D Systems (США) согласно методике производителя на фотометре Multiskan original 352 (Labsystems, Финляндия). Полученные значения BDNF сравнивали с нормативными показателями, отражающими интенсивность синтеза: 0–15000 пк/мл – низкий уровень, 15–30000 пк/мл – средний уровень, более 30000 пк/мл – высокий уровень.

Уровень СТГ определяли радиоиммунологически с применением набора IMMULITE 2000 (Growth Hormone). Референсными данными, согласно сведениям производителя, считали концентрацию до 3 нг/мл.

Концентрацию БТШ в пробах сыворотки крови определяли методом твердофазного ИФА с применением наборов ADI-EKS-715, (HSP60 human), (HSP70 human) и (HSP90 α human) фирмы Enzo Life Sciences Inc (Великобритания), полученные значения представлены в нг/мл.

Анализ данных проводили с помощью программы Statistica 11.0. Данные в работе представлены как среднее и стандартное отклонение $M \pm SD$. Проверка нормальности распределения проведена с применением критерия Колмогорова–Смирнова, для оценки достоверности внутри групп и межгрупповых различий показателей в динамике использовали одновыборочный *t*-критерий и критерий Манна–Уитни

Таблица 1. Физиологические показатели до и после процедур гипертермии в группе I или интервальных тренировок в группе II, $M \pm SD$

показатели:	Группа I, n = 12		Группа II, n = 11	
	до процедуры	после процедуры	до тренировки	после тренировки
Температура тела, °C	36.4 ± 0.1	38.5 ± 0.3*	36.4 ± 0.1	36.3 ± 0.4
САД, мм рт. ст.	123.8 ± 10.6	112.1 ± 10.4*	122.7 ± 9.7	127.2 ± 8.2*
ДАД, мм рт. ст.	72.6 ± 7.1	56.7 ± 5.2 *	70.0 ± 5.7	67.9 ± 7.5*
ЧСС уд/мин	83.5 ± 7.9	125.9 ± 16.2*	83.2 ± 8.6	113.9 ± 11.2*
SpO ₂ , %	96.9 ± 0.4	95.8 ± 0.6*	96.9 ± 0.3	96.2 ± 0.5*

Представлены усредненные данные всех участников по 24 процедурам ПГ или ИТ; * – $p < 0.05$ по отношению к исходным данным в одной группе.

соответственно. Корреляции между сдвигами показателей в динамике наблюдений и их значимость оценены непараметрическим ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 30 участников, привлеченных к исследованию, 23 завершили полный цикл. Все обследуемые удовлетворительно переносили процедуры ПГ и ИТ. Ожидаемой реакцией участников группы I на гипертермию было значимое повышение температуры ядра тела в среднем на 2.0°C к концу процедуры (табл. 1). При этом отмечался типичный гемодинамический “ответ” в виде достоверного снижения значений САД и ДАД и прироста значений ЧСС, соответствующих показателям, полученным другими авторами [1, 2, 4]. Отмечено также значимое снижение значений SpO₂ к концу процедуры ПГ, что отражает повышение экстракции кислорода тканями.

В группе II не происходило существенных сдвигов значений температуры ядра тела, САД и ЧСС повышались, ДАД и SpO₂ снижались до диапазонов, соответствующих нагрузкам умеренной интенсивности (табл. 1).

Динамика показателей субъективно воспринимаемого КЖ представлена в табл. 2. Исходно средние оценки участников группы I соответствовали показателям, полученным при тестировании 850 студентов-медиков аналогичного возраста и пола [21]. Средние оценки участников группы II по отдельным шкалам оказались выше, чем в группе I. После прохождения 12 процедур наблюдалось увеличение оценок участников группы I в сравнении с исходными данными по всем шкалам, отражающим психическое и физическое здоровье, поэтому межгрупповые различия нивелировались. В группе II отмечено некоторое снижение оценок по шкале “Психологический компонент здоровья”. Далее положительная динамика в группе I сохранялась: оценки, полученные после прохождения 24 процедур, по большинству шкал КЖ были выше, чем в середине эксперимента. В группе II все показатели в конце курса не отличались от исходных. Большинство исследователей, использовавших опросник SF-36, указывают на улучшение самооценок КЖ пациентами с различными заболеваниями при адаптации к ПГ [1]. Наши данные демонстрируют эффективность используемой методики адаптации к ПГ в отношении субъективных показателей КЖ у здоровых лиц.

На всех трех этапах тестирования отмечался средний уровень тревожности участников обеих групп (табл. 2). Исходно показатель личностной тревожности в группе II был достоверно ниже, чем в группе I. Но уже после 12 процедур ПГ средний результат по этой шкале уменьшился, и различия между группами отсутство-

Таблица 2. Показатели шкал качества жизни и уровня тревожности в динамике курса процедур гипертермии (группа I) или ИТ (группа II), $M \pm SD$

Показатель	Группа	Исходно	После 12 процедур	После 24 процедур
Общее здоровье	I	65.4 ± 10.9	76.8 ± 11.2*	88.8 ± 9.7**
	II	85.7 ± 16.1 [#]	91.8 ± 12.6	85.4 ± 12.5
Физическая активность	I	92.5 ± 9.8	96 ± 5.7*	98 ± 3.5**
	II	90.5 ± 30	99 ± 2.1	100 ± 0
Рольное функционирование физическое	I	60 ± 26.9	82.5 ± 20.6*	97.5 ± 7.9**
	II	87.5 ± 21.2 [#]	85 ± 26.9	85 ± 24.2
Рольное функционирование эмоциональное	I	47.2 ± 23.1	67 ± 22*	90.1 ± 15.9**
	II	93.4 ± 13.9 [#]	93.4 ± 13.9	93.4 ± 13.9
Социальная активность	I	46.4 ± 10.3	52.7 ± 8*	58.2 ± 10
	II	50 ± 0	50.1 ± 5.9	47.7 ± 7.8
Интенсивность боли	I	69.4 ± 24	88.4 ± 13.7*	95.8 ± 9.2**
	II	92 ± 10.8 [#]	90.2 ± 14.1	90.8 ± 15.1
Жизнеспособность	I	57.5 ± 15.5	69 ± 13.9*	79 ± 15.1**
	II	76.5 ± 16 [#]	71.5 ± 18.3	71 ± 20
Психическое здоровье	I	66.8 ± 15	72.4 ± 13.7*	82.4 ± 14.1**
	II	84.4 ± 8.1 [#]	82.4 ± 12.1	80.1 ± 10.7
Физический компонент здоровья	I	50.7 ± 5.6	55.9 ± 3.5*	57.9 ± 1.4**
	II	53.6 ± 8.2	56.1 ± 4.6	55.7 ± 3.8
Психологический компонент здоровья	I	38.8 ± 4.6	43.9 ± 4.3*	49.7 ± 4.8**
	II	50.4 ± 4.9 [#]	48.4 ± 4.9*	47.3 ± 4.7
Ситуативная тревожность	I	44.1 ± 8.9	41.3 ± 5.2	39.5 ± 6.2**
	II	38.8 ± 5.1	39.7 ± 9.8	40 ± 7
Личностная тревожность	I	44.9 ± 8.1	42.3 ± 7.4*	38.6 ± 6.2**
	II	36.2 ± 6.5 [#]	35.5 ± 10	36.7 ± 7.2

[#] – $p < 0.05$ по отношению к данным другой группы; * – $p < 0.05$ по отношению к исходным данным в одной группе; ** – $p < 0.05$ по отношению к данным, полученным после 12 процедур в одной группе.

вали. В конце курса отмечалось снижение личностной и ситуативной тревожности только в группе I. Таким образом, процедуры ИТ, в отличие от ПГ, не повлияли на результаты тестов. В литературе мы не встретили данных о влиянии адаптации к ПГ на уровень тревожности у здоровых лиц. В работе [22] показано некоторое повышение по шкале “гнев”, но с применением иных методов оценки эмоционального статуса и проведения гипертермического кондиционирования.

Содержание исследуемых маркеров в сыворотке крови участников двух групп исходно не отличалось и находилось в пределах границ нормативных величин при их высокой индивидуальной вариабельности (табл. 3). В группе I после 12 процедур ПГ и далее после завершения курса выявлено статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови МНТФ в среднем на $13.5 \pm 7.1\%$ и БТШ-60 – на $67 \pm 5.8\%$. В группе II, проходившей ИТ, достоверных изменений по отношению к исходным показателям не было обнаружено. В конце курса содержание МНТФ в сыворотке

Таблица 3. Показатели значений маркеров крови в динамике курса процедур гипертермии (группа I) интервальных тренировок (группа II), $M \pm SD$

Показатель	Группа	Исходно	После 12 процедур	После 24 процедур
МНТФ, пг/мл	I	26710 ± 5437	28238 ± 5183*	30170 ± 5268*
	II	26114 ± 3841	25198 ± 3729	24104 ± 2876#
СТГ, нг/мл	I	0.9 ± 1.9	1.7 ± 3.1	2.1 ± 3.3
	II	1.4 ± 3.2	0.9 ± 2.6	1 ± 1.9
БТШ-60, нг/мл	I	2.9 ± 4	4.8 ± 4.9*	4.3 ± 5.4*
	II	1.9 ± 2.3	2.2 ± 2.1	1.3 ± 0.7
БТШ-70, нг/мл	I	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.3 ± 0.4
	II	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.2
БТШ-90, нг/мл	I	15.5 ± 3.6	14.3 ± 4	14.3 ± 4.7
	II	14.8 ± 4.1	14.4 ± 2.4	14.9 ± 2.5

* – $p < 0.05$ по отношению к исходным данным в одной группе, # – $p < 0.05$ по отношению к данным группы I.

крови участников группы I было достоверно выше, чем в сыворотке крови участников группы II.

При проведении корреляционного анализа динамики значений маркеров крови и психологических показателей КЖ и тревожности (амплитуды их сдвигов после 24 процедур по отношению к исходным значениям) установлена значимая прямая связь лишь между сдвигами значений БТШ-60 и МНТФ ($r = 0.59$, $p = 0.04$), что позволяет предполагать и обсуждать связь продукции/высвобождения БТШ-60 с индукцией сывороточного МНТФ. Достоверных связей динамики МНТФ, БТШ со сдвигами значений каких-либо параметров КЖ и тревожности не выявлено ни в одной группе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Физиологические механизмы, лежащие в основе гемодинамических сдвигов во время и после процедур ПГ, подробно описаны в литературе [1, 2, 4]. Они обусловлены активацией симпатoadреналовой системы, вазодилатацией, изменением объема циркулирующей крови и сердечного выброса. Кроме того, при повышении температуры ядра тела при ПГ происходит снижение сродства гемоглобина к кислороду, ускорение диссоциации оксигемоглобина.

Наибольший интерес представляют отсроченные эффекты адаптации к курсу повторяющихся процедур достаточно интенсивной ПГ. Изменения регистрируемых сывороточных индикаторов тепловой адаптации были неоднозначными: достоверный прирост значений МНТФ после 12 и далее после 24 процедур ПГ, повышение концентрации сывороточного БТШ-60 при отсутствии достоверных изменений БТШ-70, 90 и СТГ. В то же время курс из 24 низкоинтенсивных ИТ в группе II не привел к статистически значимым изменениям.

Существуют доказательства, что адаптация к ПГ сопровождается стимуляцией синтеза молекул цитопротекции (в том числе БТШ), в основе которой лежат эпигенетические механизмы [7]. Даже после 15-минутной гипертермической процедуры в лейкоцитах человека происходит активация транскрипции генов, отвечающих за физиологический ответ клетки на термический стресс, в частности, БТШ-70 [6]. При стрессе БТШ могут секретироваться клетками и выполнять иммуномодулиру-

ющую функцию, механизмы которой уникальны для разных белков [23]. Действие может быть как про-, так и противовоспалительным, что зависит, например, от их концентрации, а имеющиеся сведения о роли внеклеточных БТШ противоречивы [23]. Например, по результатам экспериментов [24] внеклеточный БТШ-60 стимулирует пролиферацию и регенеративные процессы, что согласуется с нашими данными о корреляции прироста БТШ-60 со степенью увеличения сывороточного МНТФ. С другой стороны, есть мнение, что существенно повышенные концентрации БТШ-60 могут служить сигналом к апоптозу олигодендроцитов [25]. Повышение внеклеточного БТШ-72 по данным [26] может быть маркером только острого теплового стресса. Авторы считают, что степень его повышения усиливается и пролонгируется дополнительными факторами, например, дегидратацией и гиперосмолярностью плазмы, в то время как при физиологическом стрессе уровень БТШ-72 быстро возвращается к исходному уровню. Мы определяли внеклеточный уровень БТШ спустя 2 дня после окончания процедур и зарегистрировали повышение только БТШ-60 в группе I, но не в группе II. Вероятно, полученные результаты свидетельствуют о том, что примененная нами методика адаптации к курсу процедур ПГ является стимулом, во-первых, достаточным для активации синтеза и секреции БТШ, во-вторых, не чрезмерным, т.к. уровень БТШ-70 и БТШ-90 остался без изменений.

Известно, что в адаптивных метаболических сдвигах принимают участие гормоны гипоталамо-гипофизарной системы, в частности СТГ. В работе [9] демонстрируется повышение уровня СТГ в крови сразу после прогревания в сауне, причем как после первого, так и после 7-го воздействия в равной степени. Но в нашем исследовании увеличения содержания СТГ в крови после процедур ПГ и ИТ не обнаружено. Вероятно, уровень СТГ в крови является маркером срочного ответа на стрессор. Так, физическая нагрузка высокой интенсивности стимулирует секрецию только СТГ сразу и в течение 24 ч после тренировки [27].

В нашей работе впервые зарегистрировано повышение содержания в сыворотке крови другого анаболического фактора – МНТФ при длительной адаптации к ПГ. Напротив, физическая нагрузка низкой и умеренной интенсивности, примененная нами в группе II, эффекта не оказала. Это согласуется с данными литературы, согласно которым стимуляция синтеза МНТФ происходит при действии значимых стрессоров, например, интенсивной физической нагрузке выше анаэробного порога [13, 14]. В случае ПГ характеристой интенсивности воздействия является уровень повышения температуры ядра тела на 1.5–2.5°C (что и достигалось в каждой из 24 процедур, пройденных участниками группы I). Недавно было показано, что повышение уровня МНТФ в сыворотке крови при ПГ происходит довольно оперативно, сразу после 20-минутного воздействия, но уже через 30 мин его значения возвращаются к исходному уровню [16]. Авторы связывают эффект с увеличением синтеза МНТФ как мозгом, так и периферическими тканями, а не только с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера или повреждением тканей, поскольку содержание в крови белка S100 β (маркера этих изменений) оставалось без динамики. Механизмы, лежащие в основе стимуляции синтеза МНТФ, мало изучены. Предполагается участие внутриклеточных ионов кальция, активных метаболитов кислорода, лактата [13]. Известно, что источниками МНТФ кроме мозга, могут служить клетки крови, эндотелий сосудов и другие ткани, например, скелетные мышцы, в которых он участвует в регуляции регенеративных процессов [28].

Тем не менее, концентрация МНТФ в сыворотке используется в качестве маркера состояния головного мозга [11, 12]. Этот фактор считается одним из ключевых в регуляции метаболизма, роста, апоптоза нервных клеток, модуляции синаптической передачи [11–13]. Следовательно, адаптация к курсу ПГ через индукцию МНТФ может в определенной степени индуцировать процессы нейропластичности, синапто-

и нейрогенеза. Косвенно о возможностях применения пролонгированной гипертермии в реабилитации пациентов с нейродегенеративной патологией свидетельствуют результаты работы [29].

Показана тесная связь МНТФ с серотонинергической системой мозга и возможность его участия в эпигенетической коррекции нейрофизиологических и поведенческих отклонений, вызванных стрессовыми факторами [30]. В исследовании [31] продемонстрировано, что уровень сывороточного МНТФ достоверно ниже у пациентов с тревожными расстройствами, и может использоваться для оценки степени выраженности тревоги. Эти факты согласуются с полученными нами данными: курс процедур пассивной ПГ сопровождался значимым приростом МНТФ при позитивных сдвигах (несмотря на отсутствие прямых корреляций) по большинству шкал субъективной оценки КЖ и снижением уровня ситуативной и личностной тревожности.

Следует отметить, что тяжелый стресс, сопровождающийся гиперсекрецией глюкокортикоидов, уменьшает уровень МНТФ в мозге [11]. Установлено также, что ежедневная интенсивная гипоксическая тренировка в течение 2 нед. сопровождалась снижением содержания МНТФ в крови [32], что, вероятно, связано с чрезмерной силой гипоксического стрессора для индукции позитивных сдвигов в динамике этого нейротрофина. Предполагается, что содержание сывороточного МНТФ может служить дополнительным маркером оценки адекватности стимулов, вызывающих активацию адаптивных процессов, правильного выбора интенсивности и кратности тренирующих, реабилитационных воздействий. Полученные результаты позволяют предполагать, что выбранный нами режим адаптации периодической ПГ оказался достаточно эффективным и безопасным. Требуются дополнительные более масштабные плацебо-контролируемые исследования выявления роли и механизмов гипертермически обусловленной индукции МНТФ и других маркеров тепловой адаптации в коррекции когнитивных, психических и психофизиологических функций человека, а также разработке оптимальных методов и протоколов адаптации человека к пассивной гипертермии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые показано, что курс процедур пассивной гипертермии у практически здоровых лиц приводит к существенному повышению значений сывороточного МНТФ как после 4 нед. (12 процедур), так и после 10 нед. (24 процедур) адаптации. Параллельно при долговременной адаптации к повторяющимся гипертермическим процедурам у обследуемых происходило повышение содержания сывороточного БТШ-60, а также значений субъективных оценок физических и психических характеристик качества жизни, снижение уровня ситуативной и личностной тревожности.

Полученные факты могут иметь важное прикладное значение в плане применения технологии пассивной гипертермии в качестве средства индукции нейропластичности и нейрогенеза и у относительно здоровых лиц, а в перспективе — у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность всем добровольцам — участникам исследования, а также компании “Sybaritic Inc.” (США) за предоставленные безвозмездно термокапсулы “Альфа Бэйсик” для проведения гипертермических процедур.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа частично поддержана грантом РФФИ № 19-013-00465 “Прямые и перекрестные эффекты адаптации к системной гипертермии: влияние на качество жизни, нейро-гормональный и психофизиологический статус человека”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hussain J., Cohen M.* Clinical effects of regular dry sauna bathing: A systematic review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2018: 1857413–30. 2018.
2. *Heathcote S.L., Hassmén P., Zhou S., Stevens C.J.* Passive heating: Reviewing practical heat acclimation strategies for endurance athletes. *Front. Physiol.* 9(1851): 1–12. 2018.
3. *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.* 123: 816–824. 2017.
4. *Iguchi M., Littmann A.E., Chang S.-H., Wester L.A., Knipper J.S., Shields R.K.* Heat stress and cardiovascular, hormonal, and heat shock proteins in humans. *J. Athletic Training.* 47(2): 184–190. 2012.
5. *Kunutsor S.K., Khan H., Laukkanen T., Laukkanen J.A.* Joint associations of sauna bathing and cardiorespiratory fitness on cardiovascular and all-cause mortality risk: A long-term prospective cohort study. *Ann. Med.* 50(2): 139–146. 2018.
6. *Bouchama A., Aziz M.A., Mahri S.A., Gabere M.N., Dlamy M.A., Mohammad S., Abbad M.A., Hussein M.* A Model of exposure to extreme environmental heat uncovers the human transcriptome to heat stress. *Scientific reports.* 7: 9429. 2017.
7. *Horowitz M.* Epigenetics and cytoprotection with heat acclimation. *J. Appl. Physiol.* 120: 702–710. 2016.
8. *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.* 123: 816–824. 2017.
9. *Pilch W., Szygula Z., Torii M., Hackney A.C.* The influence of hyperthermia exposure in sauna on thermal adaptation and select endocrine responses in women. *Med. Sport.* 12: 103–108. 2008.
10. *Horowitz M., Umschweif G., Yacobi A., Shohami E.* Molecular programs induced by heat acclimation confer neuroprotection against TBI and hypoxic insults via cross-tolerance mechanisms. *Front. Neurosci.* 9: 256. 2015.
11. *Рославцева В.В., Салмина А.Б., Прокопенко С.В., Кобаненко И.В., Резвицкая Г.Г.* Возможности применения нейротрофического фактора головного мозга в качестве маркера эффективности терапии при дегенеративном, травматическом и ишемическом поражении головного мозга. *Неврол. журн.* 20(2): 38–46. 2015. [*Roslavtseva V.V., Salmina A.B., Prokopenko S.V., Kobanenko I.V., Rezvitskaya G.G.* The opportunity of brain neurotrophic factor use as a marker of effective treatment in degenerative, traumatic and ischemic damage of brain. *Neurol. J.* 20(2): 38–46. 2015. (In Russ.)].
12. *Zoladz J.A., Pilec A.* The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: From animal to human studies. *J. Physiol. Pharmacol.* 61(5): 533–541. 2010.
13. *Jiménez-Maldonado A., Rentería I., García-Suárez P.C., Moncada-Jiménez J., Freire-Royes L.F.* The impact of high-intensity interval training on brain derived neurotrophic factor in brain: A mini-review. *Front. Neurosci.* 12: 839. 2018.
14. *Ferris L.T., Williams J.S., Shen C.-L.* The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med. Sci. Sports Exerc.* 39(4): 728–734. 2007.
15. *Rasmussen P., Brassard P., Adser H., Pedersen M.V., Leick L., Hart E., Secher N.H., Pedersen B.K., Henriette Pilegaard.* Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp. Physiol.* 94: 1062–1069. 2009.
16. *Kojima D., Nakamura T., Banno M., Umemoto Y., Kinoshita T., Ishida Y., Tajima F.* Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males. *Internat. J. Hyperthermia.* 34(6): 834–839. 2018.
17. *Walter E.J., Carraretto M.* The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Crit. Care.* 20(1): 199. 2016.
18. *Sforza G.G.R., Marinou A.* Hypersensitivity pneumonitis: A complex lung disease. *Clin. Mol. Allergy.* 15(6): 1–8. 2017.
19. *Погосова Н.В., Байчоров И.Х., Юферева Ю.М., Колтунов И.Е.* Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы. *Кардиология.* 4: 66–78. 2010. [*Pogosova N.V., Bajchorov I.H., Jufereva Ju.M., Koltunov I.E.* Quality of life of patients with cardiovascular disease: Contemporary state of the problem. *Cardiology* 4: 66–78. 2010. (In Russ.)].
20. *Leonova A.B.* The concept of human functional state in Russian applied psychology. *Psychology in Russia: State of the Art.* 2: 517–538. 2009.

21. Сухинин А.А., Горбов Л.В., Богрова М.И., Фомина Я.В. Субъективная оценка состояния здоровья студентами. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 9: 79–82. 2017. [Sukhinin A.A., Gorbov L.V., Bogrova M.I., Fomina Y.V. Subjective appraisal state of health by students. International J. Appl. Fundament. Res. 9: 79–82. 2017. (In Russ.)].
22. Kanikowska D., Sato M., Sugenoja J., Iwase S., Shimizu Y., Nishimura N. No effects of acclimation to heat on immune and hormonal responses to passive heating in healthy volunteers. Int. J. Biometeorol. 56: 107–112. 2012.
23. Zininga T., Ramatsui L., Shonhai A. Heat shock proteins as immunomodulants. Molecules. 23(11): 2846. 2018.
24. Pei W., Tanaka K., Huang S.C. Extracellular HSP60 triggers tissue regeneration and wound healing by regulating inflammation and cell proliferation. NPJ Regen Med. 1: 16013–11. 2016.
25. Li Y., Zhang R., Hou X., Zhang Y., Ding F., Li F., Wang Y. Microglia activation triggers oligodendrocyte precursor cells apoptosis via HSP60. Mol. Med. Rep. 16(1): 603–608. 2017.
26. Lee E.C., Muñoz C.X., McDermott B.P., Beasley K.N., Yamamoto L.M., Hom L.L., Casa D.J., Armstrong L.E., Kraemer W.J., Anderson J.M., Maresh C.M. Extracellular and cellular Hsp72 differ as biomarkers in acute exercise/environmental stress and recovery. Scand. J. Med. Sci. Sports. 27(1): 66–74. 2017.
27. Wideman L., Weltman J.Y., Hartman M.L., Veldhuis J.D., Weltman A. Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise. Sports medicine. 32(15): 987. 2002.
28. Clow C., Jasmin B.J. Brain-derived neurotrophic factor regulates satellite cell differentiation and skeletal muscle regeneration. Mol. Biol. Cell. 21: 2182–2190. 2010.
29. Laukkanen T., Kunutsor S., Kauhanen J., Laukkanen J. Sauna bathing is inversely associated with dementia and Alzheimer's disease in middle-aged Finnish men. Age and Ageing. 0: 1–5. 2016.
30. Попова Н.К., Морозова М.В. Нейротрофический фактор мозга: влияние на генетически и эпигенетически детерминированные нарушения поведения. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 99(10): 1125–1137. 2013. [Popova N.K., Morozova M.V. Brain-derived neurotrophic factor: the influence on the genetically and epigenetically determined behavioral disorders. Russ. J. Physiol. 99(10): 1125–1137. 2013. (In Russ.)].
31. Shen Z., Zhu J., Yuan Y., Ren L., Qian M., Lin M., Cai M., Zhang Z., Shen X. The roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in predicting treatment remission in a Chinese Han population with generalized anxiety disorder. Psychiatry Res. 271: 319–324. 2018.
32. Becke A., Müller P., Dordevic M., Lessmann V., Brigadski T., Müller N.G. Daily intermittent normobaric hypoxia over 2 weeks reduces BDNF plasma levels in young adults – a randomized controlled feasibility study. Front. Physiol. 9: 1337. 2018.

**Passive Heat Acclimation: Influence on the Subjective Quality of Life,
Anxiety and the Level of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)**

**O. S. Glazachev^{a,*}, S. Yu. Kryzhanovskaya^a, E. N. Dudnik^a, M. A. Zapara^a,
V. G. Samarzeva^a, D. Susta^{a,b}**

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

^b*School of Health and Human Performance, Dublin City University, Dublin, Ireland*

**e-mail: glazachev@mail.ru*

Abstract—Various methods of heat acclimatization and passive heat acclimation (PHA) are considered as an alternative/additive to exercising for healthy individuals, professional athletes, patients with various pathologies. The short and long-term adaptive physiological effects of PHA, its serum markers are being studied. This study involved 30 healthy men (age 20.2 ± 2.1 years), randomized to 2 equal groups. The first group underwent a 10-week course of 24 PHA procedures (PHA group). The first 12 procedures were taken 3 times a week, another 12—2 times a week. During the procedure, the participants were in the capsule of infrared body heating (the head was outside the capsule) for 30–40 minutes. The body core temperature increased on average by 1.8–2.3°C. The participants from the second group at the same time performed low-to-moderate intensity exercise on an elliptical training simulator performing the interval training (IT group). The subjective quality of life (questionnaire SF-36) and the level of anxiety were evaluated three times: (i) at the beginning, (ii) after 12 procedures and (iii) at the end of the PHA/IT course. Blood was taken for analysis at the same terms. Serum con-

centrations of growth hormone (GH), heat shock proteins (HSP) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were measured. In the PHA group, after 4 and 10 weeks of adaptation, the subjective quality of life indicators significantly improved and the indicators of the level of situational and personal anxiety decreased, serum concentrations of HSP-60 and BDNF increased (their concentration were significantly higher than those values in the IT group). However, concentrations of HSP-70, 90 and GH did not change. There were no significant differences in the IT group compared to the initial data. The results on new long-term adaptive effects of PHA open up opportunities of using this method as a means of inducing neuroplasticity and neurogenesis in relatively healthy individuals, and in perspective - in patients with neurodegenerative diseases.

Keywords: passive heat acclimation, long-term adaptation, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), heat shock protein, growth hormone, subjective quality of life, anxiety level

ЦИТИРОВАТЬ:

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. 105(5): 544–555.

DOI: 10.1134/S0869813919050030

TO CITE THIS ARTICLE:

Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Yu., Dudnik E.N., Zapara M.A., Samarzeva V.G., Susta D. Passive Heat Acclimation: Influence on the Subjective Quality of Life, Anxiety and the Level of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Russian Journal of Physiology. 105(3): 544–555.

DOI: 10.1134/S0869813919050030