

ПАССИВНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ «МИМЕТИК» ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДЛЯ ПОЖИЛЫХ

О. С. Глазачев, д. м. н., профессор, С. Ю. Крыжановская, к. м. н., доцент

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

PASSIVE HYPERTHERMIA IS A PROMISING «EXERCISE MIMETIC» FOR THE ELDERLY

O. S. Glazachev, Doctor of Medical Sciences, Professor, S. Yu. Kryzhanovskaya, Associate professor

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

Продление здоровой жизни современного человека, замедление развития процессов старения — актуальная проблема здравоохранения и всех социальных институтов. В более широком плане она относится к формированию культуры здоровья как одному из основных компонентов экологической культуры современного человека. Очевидно, именно кризис экологической культуры в целом является причиной разворачивающегося цивилизационного разлома, деградации антропоэкосистем. На индивидуальном уровне замедлить процессы старения возможно модификацией образа жизни, регулярными физическими нагрузками, многие эффекты которых связывают с продукцией активными мышцами особых пептидов — миокинов. Учитывая ограничения достаточной физической активности у пожилых, актуален вопрос о разработке методов, способных дополнять и усиливать эффекты физической активности. Применение фармакологических препаратов, созданных на основе миокинов, не имеет достаточных научных оснований. В настоящей работе обсуждается доказательная база процедур пассивной гипертермии/регулярного прогревания тела человека в качестве «миметика физической активности». Приводятся доказательства эффективности и безопасности метода, в том числе в отношении индукции секреции миокинов — ирисина и МНТФ, и их позитивных морфофункциональных эффектов, а также потенциальные сложности и перспективы применения пассивной гипертермии у пожилых людей.

Ключевые слова: культура здоровья, старение, физическая активность, миокины, пассивная гипертермия

Extending a healthy life of a modern person and slowing down the development of ageing processes is an urgent problem for public health and all social institutions. In a broader sense, it refers to the formation of a culture of health as one of the main components of the ecological culture of modern man. Obviously, it is the crisis of ecological culture as a whole that is the cause of the unfolding civilizational rift and the degradation of anthropo-ecosystems. At the individual level, it is possible to slow down aging processes by modifying lifestyle, regular physical activity, many effects of which are associated with the production of special peptides — myokines by active muscles. Given the limitations of sufficient physical activity in the elderly, it is important to develop methods that can complement and enhance the effects of physical activity. The use of myokine-based pharmacological agents has little scientific evidence. This paper discusses the rationale and evidence base for passive hyperthermia/regular heating of the human body as a «mimetics of physical activity». The evidence for the efficacy and safety of the method, including the induction of myokine secretion — irisin and BDNF — and their positive morphofunctional effects, as well as the potential challenges and prospects for the use of passive hyperthermia in the elderly are presented.

Keywords: culture of health, aging, physical activity, myokines, passive hyperthermia

Введение

Видовой предел продолжительности жизни человека примерно на 30–40% превышает существующую среднюю длительность жизни человеческой популяции в мире [4]. Несмотря на то, что в последние десятилетия происходит увеличение этого показателя, согласно данным, приводимым ВОЗ, доля здоровых лет жизни остается в целом неизменной, то есть дополнительные годы проживаются в ухудшенном состоянии здоровья, при снижении когнитивных функций, наличии ряда компенсированных и декомпенсированных хронических забо-

леваний. Симптомы старости появляются уже в конце репродуктивного периода и в дальнейшем неизбежно прогрессируют. Это в существенной мере связано с воздействием на организм различных неблагоприятных факторов (экологических, социальных, экономических), которые часто невозможно устранить.

Особую остроту отмеченные противоречия между социо-природной средой обитания и биологическими возможностями человека приобретают в современных условиях цивилизационного кризиса и военных конфликтов. Экологические катастрофы и психические потрясения провоцируют развитие эмоционального

стресса и формирование стресс-индуцированной патологии, способствуют преждевременному старению. К сожалению, несмотря на предпринимаемые усилия государственных институтов здравоохранения, кампаний продвижения здорового образа жизни, принципы/подходы формирования культуры здоровья как неотъемлемого компонента экологической культуры современно человека, не находят широкого внедрения.

Именно принципы индивидуальной культуры здоровья и реализуются в современных эффективных способах замедления развития возрастных изменений. Геропротекторные подходы включают в себя обязательные требования к образу жизни человека: социальная активность, регулярные дозированные физические нагрузки, отказ от вредных привычек, правильное, оптимальное питание, режим сна и бодрствования, регулярный контроль морфофизиологических показателей (масса тела, артериальное давление, глюкоза крови и т.д.). Соблюдение подобных рекомендаций способствует не только замедлению развития заболеваний, ассоциированных с возрастом, но и продлению профессиональной активности, сохранению когнитивных функций, повышению качества жизни в целом.

Поиск «миметиков» физической активности — «золотого стандарта» в арсенале средств антивозрастной медицины

Доказано, что наиболее эффективным и доступным средством поддержания/восстановления психофизиологических возможностей человека в любом возрасте является физическая нагрузка. Так, регулярная физическая активность (ФА) улучшает все функции организма, включая иммунные, метаболические, газотранспортные, психические; у пожилых снижает риск развития деменции, остеопороза, гипотрофии мышц, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, нарушений периферического кровообращения, разных видов рака, анемии [15, 16]. Широкий спектр воздействий делает ФА универсальным «лекарством», хотя эффекты конечно зависят от вида, периодичности и мощности нагрузки [8]. Согласно существующим рекомендациям ВОЗ, лицам от 18 лет следует выполнять нагрузку умеренной интенсивности в течение минимум 150 минут в неделю, либо высокой интенсивности — 75 минут, либо их комбинацию. Те же рекомендации даются лицам 65 лет и старше, в том числе с хроническими заболеваниями. Тем не менее, подавляющее большинство населения эти рекомендации не выполняет. Особенно это касается пожилых людей и пациентов с коморбидной патологией. Поэтому актуален вопрос о разработке безопасных и эффективных методов, способных дополнять и усиливать эффекты ФА.

С этой целью подробно изучаются физиологические изменения, происходящие в организме во вре-

мя ФА. Несмотря на значительное число опубликованных работ, до сих пор полностью не исследованы нейрогуморальные механизмы срочных и особенно отсроченных, длительных адаптивных эффектов, таких как перестройка сердечно-сосудистой и дыхательной систем, активация анаболических процессов в опорно-двигательном аппарате и нервной системе, стимуляция метаболизма.

Среди механизмов положительного влияния ФА важнейшую роль отводят взаимодействию мышц и других органов посредством сигнальных молекул («Muscle-Organ Crosstalk»). Скелетные мышцы могут выполнять функцию эндокринного органа, выделяя особые регуляторные пептиды — «миокины». Сначала обнаружили секрецию мышцами интерлейкинов, затем трофических факторов. В настоящее время предполагают, что число таких пептидов может исчисляться сотнями, однако некоторые из них привлекают наибольшее внимание ученых [15]. Так, согласно целому ряду исследований, после выполнения интенсивных физических упражнений в крови повышается уровень нейротрофических факторов, вызывающих функциональные и структурные изменения нервной системы [8, 15, 16]. Доминирующую роль посредника во влиянии физических нагрузок на когнитивные функции играет мозговой нейротрофический фактор (МНТФ, brain-derived neurotrophic factor — BDNF), синтез которого стимулируют миокины ирисин и катепсин В [8, 15]. Эти же вещества вызывают широкий спектр иных позитивных сдвигов: стимулируют метаболизм, регенерацию мышечной и костной тканей, оптимизируют функцию эндотелия, антиоксидантную защиту, продукцию иных ростовых факторов, регулируют иммунитет и даже замедляют возрастные изменения соединительной ткани/кожи [8, 16].

В 2018 году появилась коммерческая идея создания на основе миокинов биоактивных пероральных соединений, вызывающих или усиливающих позитивные эффекты ФА, так называемых «миметиков физических упражнений» («exercise mimetics»), чтобы использовать их для людей с недостаточным уровнем ФА [8]. Однако очевидно, что употребление экзогенных миокинов не может гарантировать позитивный эффект. Во-первых, биодоступность таких препаратов будет низкой, например, из-за их протеолиза в кишечнике и в крови. Во-вторых, возникает вопрос с направленностью и выраженностью эффектов. Судя по данным литературы, пока не до конца понятно, как соотносится концентрация этих веществ в плазме крови с их морфофункциональным влиянием [8, 15, 16]. В-третьих, сами отдельно взятые эти вещества не смогут вызвать стимуляцию метаболизма, схожую с той, которую наблюдают во время ФА. Сдвиги физиологических процессов в организме происходят при сочетанном влиянии гуморальных регуляторов, рефлексов (вследствие возбуждения проприо-, метабо-, осмо-, баро-, терморцепторов), биофизических изменений, например, таких как напряжение сдвига в сосудах, повышение тем-

пературы, изменение напряжения и растяжение мышц, сухожилий, костей и т.д. Поэтому, как справедливо считают авторы, попытка создания препаратов с таким названием вводит в заблуждение потребителей и без того ведущих пассивный образ жизни [8].

Методы, способные влиять на организм подобно ФА, должны быть не только эффективны, но и доступны в реализации, подходить для широкого и продолжительного применения. Наиболее обоснованным в этом плане можно считать применение в качестве «миметиков ФА» нефармакологических методов, а именно физических факторов среды/ или технически преформированных природных факторов, оказывающих тренирующие, восстановительные воздействия [1]. Так, продемонстрирована эффективность интервальных гипоксических экспозиций (изолированно или в комбинации с физическими тренировками) у пожилых людей (в возрасте до 92 лет) с нейродегенеративными заболеваниями, когнитивными расстройствами, появляющаяся в индикаторах нагрузочной толерантности, выполнения тестов памяти и внимания, субъективной оценки качества жизни [6, 17]. В то же время, несмотря на улучшение показателей когнитивного, физического функционирования и гематологических параметров, существенных сдвигов в уровне МНТФ после курса процедур адаптации к гипоксии выявить не удалось, что авторы связывают с недостаточной «дозой» гипоксической стимуляции [17].

В многочисленных исследованиях показано, что регулярное посещение сауны уменьшает риск развития возрастных нейродегенеративных состояний, таких как деменция и болезнь Альцгеймера, улучшает трофику мышц, оказывает влияние на гемопоэз и хроническое воспаление [14]. Согласно данным [11], сауна при длительном регулярном применении — потенциальный инструмент для содействия снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Есть данные и о пользе дозированных холодных воздействий. Так, плавание в холодной воде/закаливание показало эффективность для профилактики простудных заболеваний, повышения работоспособности, расширения адаптационных возможностей и улучшения эмоционального настроя у лиц среднего и пожилого возраста [5].

Адаптация к высоким температурам, гипертермии вместо (или вместе) физической активности?

Одним из нелекарственных средств физической природы, запускающих в организме типовые адаптационные процессы, сходные по направленности и механизмам формирования тренировки к физическим нагрузкам, могут служить воздействия высокими температурами внешней среды, пассивное регулярное прогревание тела человека. К настоящему моменту опубликованы многочисленные данные, подтверждающие положительный опыт применения пассивной гипертермии (ПГ) у пациентов с различными патология-

ми, например, сосудистыми, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, хроническими воспалительными процессами, нейродегенеративными заболеваниями, депрессией, для восстановления профессиональных атлетов [9, 14]. Во всех случаях, при регулярном посещении процедур, отмечалась позитивная динамика течения заболевания и снижение риска смерти. Исходя из этого авторы утверждают о возможности продления количества лет «здоровой жизни» с помощью сауны [14].

Для проведения процедур пассивного нагревания тела человека применяют не только сухую сауну или баню, но и инфракрасные кабины, водные иммерсии, подачу влажного теплого воздуха. Важным критерием эффективности воздействия при любом способе считают повышение температуры ядра тела — системную гипертермию, которая и вызывает адаптивные изменения. Поэтому время пребывания зависит от применяемой методики и индивидуальной переносимости [10, 14], что затрудняет создание протоколов проведения процедур с четким обоснованием эффективности и безопасности, а значит широкое применение этого относительно дешевого и доступного метода. Для создания таких протоколов ученые сравнивают физиологические реакции организма на повторяющиеся эпизоды прогревания и на физическую нагрузку.

Физиологические реакции при ПГ и ФА в большинстве исследований оказываются сопоставимы, как минимум в отношении реактивности сердечно-сосудистой, дыхательной и терморегуляторной систем [10, 14]. Применяемые процедуры в капсулах инфракрасного прогревания при индивидуальном дозировании хорошо переносятся испытуемыми и сопровождаются умеренной стресс-реакцией, без признаков дистресса [2, 3, 10, 14]. При ПГ, также, как и при ФА, формируются долгосрочные адаптивные эффекты, основанные на сходных нейрогуморальных механизмах. Активацию белкового синтеза объясняют влиянием гормонов, метаболитов, белков теплового шока [14]. Предполагается запуск ряда эпигенетических механизмов при длительном применении адаптации к высоким температурам [9].

Недавние исследования в нашей лаборатории показали, что системная гипертермия индуцирует выработку миокина ирисина и МНТФ [3]. При этом в динамике процедур отмечены значимые корреляции между выраженностью термического стресса и уровнем значений ирисина, а также между изменениями концентраций ирисина и МНТФ, что предположительно обосновывает индукцию ирисином секреции МНТФ. Кроме того, курс процедур пассивной гипертермии у практически здоровых лиц приводит к существенному повышению фоновых значений сыровоточного МНТФ как после 4 недель (12 процедур), так и далее, после 10 недель (24 процедуры) адаптации к ПГ. Параллельно при долговременной адаптации к повторяющимся гипертермическим процедурам у обследуемых происходило повышение содержания сыровоточ-

ного белка теплового шока БТШ-60. Доказано, что белки теплового шока препятствуют развитию процессов старения, мышечной атрофии и нейродегенеративных заболеваний [9, 14]. Установлена значимая прямая связь между сдвигами значений БТШ-60 и МНТФ, что позволяет обсуждать связь продукции/высвобождения БТШ-60 с индукцией сывороточного МНТФ. Такие результаты свидетельствуют о формировании не только периферических, но и центральных нейропластических эффектов. Это предположение согласуется с полученной в исследовании положительной динамикой по тестам субъективных оценок физических и психических характеристик качества жизни и снижением уровня ситуативной и личностной тревожности [2]. Повышение концентрации МНТФ в сыворотке крови после процедур пассивной системной гипертермии было показано также в недавней работе [13]. Исходя приведенных фактов, можно рассматривать применение тепловых процедур в качестве нефармакологических «миметиков ФА».

Применение процедур гипертермической адаптации у пожилых: за и против

В большинстве известных работ экспериментальные исследования проводятся на молодых испытуемых. Учитывая, что ограничение физической активности в связи медицинскими противопоказаниями чаще возникают у людей пожилого и старческого возраста, естественно актуальным является изучение безопасности и эффективности процедур ПГ в этих возрастных группах. Для создания протоколов проведения тепловых процедур для них необходимо учитывать возрастные особенности их терморегуляции.

Пожилые люди накапливают в 1,3–1,8 раза больше тепла тела при воздействии одинаковой тепловой нагрузки, чем молодые люди как во время ФА, так и при пассивном воздействии тепла как во влажных, так и в сухих условиях [12]. Это связано с уменьшением теплопотерь за счет снижения потоотделения и кожного кровотока, а также нарушения восприятия и оценки тепловых ощущений, как следствие модификации поведения. Потоотделение является критическим механизмом потери тепла у людей, особенно когда температура окружающей среды выше температуры кожи. Возрастное снижение потоотделения происходит за счет уменьшения количества выделяемого пота каждой железой, но не количества потовых желез. При этом отмечена высокая индивидуальная вариабельность. Кроме того, после 60 лет повышается порог потоотделения (температура ядра тела, при которой активируется секреция пота) [12].

Второй проблемой является связанное с возрастом нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Так, при трехчасовом нагревании прирост температуры ядра (но не кожи!) у людей старше 55 лет, в сравне-

нии с молодыми, был больше и дольше сохранялся, при этом меньше был периферический кровоток и повышалось сопротивление сосудов, в то время как сердечный выброс в обеих группах был примерно одинаковым, что в итоге снижало потери тепла и повышало индекс стресса. Способствовать развитию теплового стресса может эндотоксемия, связанная с повышением проницаемости барьера кишечника, повышающая антигенную нагрузку и активирующая синтез провоспалительных цитокинов. Кроме того, у пожилых людей снижено восприятие теплового дискомфорта, несмотря на физиологические проблемы, они могут неохотно адаптировать свое поведение, включая потребление воды, ношение соответствующей одежды, выполнение физической нагрузки [12]. Следовательно, с возрастом происходят изменения не только периферических, но и поведенческих механизмов терморегуляции, и пока нет данных, коррелируют ли они с когнитивными функциями.

Хотя работ по применению ПГ у людей пожилого и старческого возраста мало, существующие данные вселяют оптимизм. Так, в работе, [19] проведена оценка эффективности применения инфракрасной сауны (температура 60°C) два раза в неделю в течение трех месяцев у людей с гериатрическим синдромом (средний возраст 79,6 лет). При этом выявлены значительные улучшения, касающиеся физической активности, качества жизни, облегчения болевого синдрома. Ухудшения проявлений гериатрического синдрома не наблюдали. По данным [7], у пожилых пациентов (67+10 лет) с ишемической болезнью сердца сразу после посещения сауны снижалось артериальное давление и оптимизировалась сосудистая реактивность. В исследовании [20] сравнивали тепловую акклиматизацию в течение 5 дней у испытуемых молодого и двух групп пожилого возраста (68 и 73 года). Оказалось, что реакции на тепловой стресс у всех испытуемых достоверно не отличались (изменялись температура кожи и ядра, кардиоваскулярные показатели, тепловые ощущения). Авторы делают вывод, что адаптация к тепловым воздействиям у пожилых людей является перспективным направлением, однако адаптивный процесс занимает больше времени и требует корректировки расписания/интенсивности воздействий ПГ. Опрос финских мужчин старше 80 лет показал, что качество жизни выше у тех, кто посещает сауну (75% опрошенных), но примерно у половины из них с возрастом эта привычка уменьшается или прекращается [18].

Заключение

Продление здоровой жизни современного человека, замедление развития процессов старения и связанных с ним возраст-ассоциированных заболеваний — актуальная проблема здравоохранения и всех социальных институтов. В более широком плане она относится к формированию культуры здоровья как одному из основных компонентов экологической культуры совре-

менного человека. Очевидно, именно кризис экологической культуры, морали, культуры принятия решений является причиной разворачивающегося цивилизационного разлома, деградации антропоэкосистем.

Современные тренды дисбаланса системы «человек — окружающая социо-природная среда» требуют развития и внедрения эффективных подходов к эко-социальной гармонизации жизнедеятельности человека, направленных как на сохранение/восстановление окружающей природной среды, так и на поддержание/развитие здоровья и повышение качества жизни человека на разных этапах его онтогенеза. В реализации последнего важное значение имеет комплексный подход, обеспечивающий формирование приверженности здоровому образу жизни, нивелирования факторов риска заболеваний, а также внедрение обоснованных научными фактами и доступных методов и средств развития потенциала здоровья, когнитивных возможностей и функциональной мобильности, в том числе — населения в пожилом возрасте.

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. 2019; 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. 2019; 5: 544–555.
3. Глазачев О. С., Крыжановская С. Ю., Дудник Е. Н., Запара М. А., Самарцева В. Г., Лыфенко А. Д. Адаптивные реакции практически здоровых мужчин на пассивную гипертермию сопровождаются повышением уровня иририна в крови. Рос. Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2021; 8: 1007–1017.
4. Хавинсон В. Х., Михайлова О. Н., Попович И. Г. Увеличение ресурса жизнедеятельности человека в условиях новой демографической реальности. Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2021; 1: 30–37.
5. Шарина Е. П., Шумская О. О., Мясников Д. В. и др. Зимнее плавание как средство закалывания и оздоровления людей среднего и пожилого возраста. Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. 2021; 6 (196): 369–373.
6. Bayer U., Likar R., Pinter G. et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. *Alzheimers Dement.* 2017; 3: 114.
7. Gravel H., Bebzadi P., Cardinal S., et al. Acute Vascular Benefits of Finnish Sauna Bathing in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol.* 2021; 37: 493–499.
8. Hawley J. A., Joyner M. J., Green, D. J. Mimicking exercise: what matters most and where to next? *J Physiol.* 2021; 599: 791–802.
9. Horowitz M. Epigenetics and cytoprotection with heat acclimation. *J Appl Physiol.* 2016; 120: 702–710.
10. Hussain J. N., Cohen M. M., Mantri N., O'Malley C. J., Greaves R. F. Infrared sauna as exercise-mimetic? Physiological responses to infrared sauna vs exercise in healthy women: A randomized controlled crossover trial. *Complement Ther. Med.* 2022; 64: 102798.
11. Laukkanen T., Kunutsor S. K., Khan H. et al. Sauna bathing is associated with reduced cardiovascular mortality and improves risk prediction in men and women: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2018; 16: 219.
12. Millyard A., Layden J. D., Pyne D.B., Edwards A. M., Bloxham S. R. Impairments to Thermoregulation in the Elderly During Heat Exposure Events. *Gerontol. Geriatr. Med.* 2020; 6: 2333721420932432.
13. Ogawa T., Hoekstra S. P., Kamijo Y. I., Goosey-Tolfrey V. L., Walsh J. J., Tajima F. F., Leicht C. A. Serum and plasma brain-derived neurotrophic factor concentration are elevated by systemic but not local passive heating. *PLoS One.* 2021; 16(12): e0260775.
14. Patrick R. P., Johnson T. L. Sauna use as a lifestyle practice to extend healthspan. *Exp. Gerontol.* 2021; 154:111509.
15. Ribeiro D., Petrigna L., Pereira F. C., Muscella A., Bianco A., Tavares P. The Impact of Physical Exercise on The Circulating Levels of BDNF and NT 4/5: A review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 8814.
16. Severinsen M. C. K., Pedersen B. K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr. Rev.* 2020; 41 (4): 594–609.
17. Schega L., Peter B., Brigadski T., Leemann V., Isermann B., Hamacher D., Torpel A. Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people. *J. Sci. Med. Sport.* 2016; 19: 941–945.
18. Strandberg T. E., Strandberg A., Pitkälä K., Benetos A. Sauna bathing, health, and quality of life among octogenarian men: the Helsinki Businessmen Study. *Aging Clin Exp Res.* 2018; 30 (9): 1053–1057.
19. Sugie M., Harada K., Takabasbi T., Nara M., Fujimoto H., Kyo S., Ito H. Effectiveness of a far-infrared low-temperature sauna program on geriatric syndrome and frailty in community-dwelling older people. *Geriatr Gerontol Int.* 2020; 20 (10): 892–898.
20. Waldock K., Gibson O., Relf R. et al. Exercise heat acclimation and post-exercise hot water immersion improve resting and exercise responses to heat stress in the elderly. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2021; 8: 774–780.