



А.Т. Быков, Т.Н. Маляренко, Ю.Е. Маляренко

ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ СТАРЕНИИ. ЭТЮДЫ ОПТИМИЗМА

*Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4*

Анализ зарубежной литературы показал, что при обучении пожилых людей принципам здорового образа жизни (ЗОЖ) уже через 3 месяца выполнения программы существенно улучшаются показатели качества жизни. Соблюдение пожилыми людьми основных принципов ЗОЖ удлиняет продолжительность жизни на 3-10 лет, причём эффект тем больше, чем раньше человек начинает придерживаться здорового поведения. Дозированное / умеренное ограничение калорийности пищи (на 25% от должного потребления энергии) способно снизить биологический возраст старых людей в среднем на 7 лет.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, ограничение калорийности пищи, старые люди, снижение биологического возраста.

A.T. Bykov, T.N. Malyarenko, Yu.E. Malyarenko

THE POSSIBILITY OF BIOLOGICAL AGE REDUCTION IN THE OLD. ETUDES OF OPTIMISM

*Kuban State medical university
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia*

The analysis of literature data revealed that three-months teaching of elderly and old people the principles of healthy life style significantly improve quality their life. If ageing people order the main principles of a healthy life style, it can make their life span 3-10 years longer, and this effect is the greater, the earlier they start to adhere to a healthy behavior. Graduated / moderate, prolonged constraint of caloric value of food (on 25 per cent from due value of energy consumption) can lower the biological age in ageing people up to about 7 years.

Key words: healthy life style, caloric value of food constraint, biological age reduction, the old.

Продолжительность жизни человека за последние 150 лет увеличилась в основном благодаря улучшению общественного здоровья и образа жизни. Дольше, чем в других странах, живёт население Японии. С 1960 по 2010 год количество старых людей увеличилось в этой стране в 4 раза, тогда как во Франции, например, за прошлое столетие – только вдвое. Японское общество стареет с беспрецедентной скоростью, и количество людей ≥ 75 лет в 2008 году составляло 10% [1]. Это связано со снижением рождаемости, а в большей мере – с улучшением образа жизни, диеты взрослого населения. В других странах доля старых людей также нарастает, что сопровождается повышением нагрузки на службы здравоохранения и социальной поддержки. Ведь все основные заболевания-киллеры сильно связаны с календарным возрастом (КВ), но в ещё большей степени, – с биологическим возрастом (БВ) индивида, причем БВ нередко опережает КВ.

Старение, согласно основной его теории, – это комплексный процесс накопления в процессе жизни мутаций генов в клетках организма. БВ сильно детерминирован генетической компонентой. Фенотип, ассоциирующийся со старением человека, сложен и характеризуется выраженной межиндивидуальной вариабельностью и широким спектром параллельно протекающих процессов накопления повреждений разных тканей; старение детерминируется комплексным взаимодействием между биологическими, внешнесредовыми, социоэкономическими и культурными факторами. Это создаёт впечатление неадекватности профилактики старения. Однако многие из этих факторов могут находиться под контролем индивида [2]. Так, например, при исследовании взаимоотношения «диета-генотип» оказалось, что многие составляющие фенотипа старения могут быть усовершенствованы воздействиями на определённые единичные гены [3]. Такие моногенные воздействия влияют на экспрессию генов и



продлевают жизнь лабораторных животных, и высказывается мнение, что эти данные можно экстраполировать на человека [4]. Установлено, что эпигенетические аберрации, часто встречающиеся при старении, могут быть скорректированы, в частности, ограничением калорийности пищи (ОКП) [5, 6]. Проекция этих результатов на медицину будет способствовать изменению клинического мышления в направлении профилактики. Сейчас проблема управления старением заключается даже не в том, до каких пределов можно продлить жизнь, а как при этом обеспечить хорошее здоровье человека [3, 7].

Цель нашей статьи – обобщить зарубежный опыт последних лет в отношении возможности снижения БВ пожилых и старых людей путём изменения образа жизни и внедрения ОКП, и тем самым способствовать ускорению решения задач по здоровому старению, продлению жизни человека и его профессиональному долголетию.

Роль здорового образа жизни в обеспечении благополучного старения

Здоровое / благополучное старение предполагает, что человек, доживший до ≥ 60 лет, не имеет в анамнезе коронарной болезни, рака, инсульта или сахарного диабета, у него хорошие физические, респираторные, кардиоваскулярные, иммунные функции и психическое здоровье [8, 9].

Мужчины, как известно, отличаются меньшей продолжительностью жизни, чем женщины, в связи с более частыми заболеваниями, ассоциирующимися с возрастом, и несоблюдением принципов здорового образа жизни (ЗОЖ). В проспективном когортном исследовании [10] были выявлены факторы риска (ФР) нарушения здоровья и детерминанты здорового старения мужчин 30-50 лет на протяжении последующих 40 лет их жизни и более (с учётом, в том числе, уровня образования и семейного положения). Как и следовало ожидать, установлено, что чем большему числу ФР подвержен взрослый человек, тем меньше у него шансов дожить до 75-90 лет и сохранить при этом хорошее здоровье. Показано, что прекращение курения в 30-летнем возрасте продлевает жизнь в среднем на 10 лет, причем эффект, хотя и менее выраженный, есть и при отказе от курения в старшем возрасте. Уменьшение индекса массы тела с 32 кг/м^2 до 24 кг/м^2 удлинит жизнь примерно на 2 года, а с $40\text{--}50 \text{ кг/м}^2$ до 24 кг/м^2 – примерно на 9-10 лет!

S.Trost et al. [11] подчёркивают, что гиподинамия и в 21-м столетии является важнейшей проблемой не только индивидуального, но и общественного здоровья, а по данным, например, B.Willcox et al. [10], регулярные физические тренировки, начатые даже после 50 лет, обеспечивают продление жизни на 3-3,5 года. Как показано в исследованиях последних лет, одним из механизмов этого является, например, увеличение длины теломера, следовательно, жизни клеток, при регулярной тренирующей ходьбе [12].

Дозированное пролонгированное ОКП может удлинить жизнь на 7 лет, что вдвое больше эффекта физических упражнений, начатых во второй половине жизни [10].

Переход с крепких алкогольных напитков на употребление сухого красного вина менее 0,5 стакана в день позволяет жить дольше примерно на 5 лет, причем 2 дополнительных года приходится на действие самого алкоголя, а ещё 3 года – на полифенолы, находящиеся в вине, вклю-

чая ресвератрол, что подтверждено в недавних исследованиях [13].

Немаловажным является и своевременное лечение ассоциирующихся с возрастом заболеваний. Так, лечение рака даёт в среднем около 2,5 дополнительных лет жизни, а при комплексном лечении рака, диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) такие больные могут прожить на 24 года дольше.

Опираясь на приведенные результаты, S.Sabia et al. [8] в проспективном исследовании поставили задачу установить на основе соблюдения участниками программы 4-х принципов ЗОЖ (регулярная физическая активность, ежедневное включение в диету фруктов и овощей, умеренное употребление алкоголя и полный отказ от курения) те факторы, которые достоверно влияют на благополучное старение. Через 16 лет наблюдения выявлено, что возможность здорового старения в среднем на 47% больше у людей со здоровым поведением в зрелом возрасте почти одинаково для мужчин и женщин. Полученные эффекты ограничения употребления алкоголя и отказ от табакокурения соответствовали прошлым данным, однако позитивный эффект физической активности и здоровой диеты, который не всегда был очевиден раньше, в отношении благополучного старения оказался впечатляющим. Например, даже небольшая по времени регулярная физическая активность умеренной интенсивности $\geq 2,5$ часа в неделю оказывает важное благотворное влияние на здоровье человека при старении. В целом, следование четырем принципам ЗОЖ, начиная, по крайней мере, со зрелого возраста, обеспечивает почти половину потенциала благополучного старения. Созвучны этому и результаты, полученные в восточной Финляндии: нездоровый образ жизни среди взрослого населения ассоциировался с достоверно более частыми симптомами депрессии и более низким качеством жизни (КЖ) по сравнению с людьми, придерживающимися ЗОЖ [14].

В исследовании D.Nekmatpou et al. [15], проведенном в Иране, анализировалась роль обучения людей в возрасте $67 \pm 5,02$ лет принципам ЗОЖ. В течение 3 месяцев после проведения занятий контролировался образ жизни пациентов и выявлено улучшение их КЖ. Если в начале программы 13,3% пожилых и старых людей имели низкий уровень КЖ, 30% - средний, 41,7% - хороший и 15% - высокий, то в конце программы у большинства пациентов отмечался хороший (38,3%) и высокий (45%) уровень КЖ при достоверной разнице между показателями до и через 3 месяца после обучения ($p < 0,001$). Таким образом, доказана необходимость обучения старых людей принципам ЗОЖ для повышения их КЖ до такого уровня, который позволял бы характеризовать их старение как благополучное.

Однако обращается особое внимание на то, что благополучное старение человека должно обеспечиваться поддержанием ЗОЖ на протяжении всей жизни, а не только в старости [16]. Полученные разными исследователями результаты [8, 17, 18] дают повод надеяться на возможность здорового старения.

Ограничение калорийности диеты для сохранения здоровья и продления жизни

Долгожительство – это очень сложный феномен, так как на физиологические механизмы старения и прогнозируемую продолжительность жизни влияют многие факторы окружающей среды, социо-демографическая ситуа-



ция, здоровое поведение и особенности диеты. Питание оказывает большое влияние на заболеваемость и смертность, поэтому эффекты схем питания, которых традиционно придерживается население различных регионов мира (Средиземноморской, Западной, Скандинавской, Американской, Азиатской, Окинавской, Японской), или разработанных для разных возрастных или профессиональных групп, для профилактики хронических заболеваний, являются предметом многочисленных исследований.

В экспериментальных сериях показано, что пролонгированные ограничения в диете увеличивают продолжительность жизни, тормозят развитие многих возрастозависимых заболеваний или исправляют их негативное воздействие [19]. Механизмы увеличения продолжительности жизни, опосредованного ОКП, ещё не полностью выявлены. L.M.Redman и E. Ravussin [20] считают, при ОКП происходит значительная модификация энергетического метаболизма, оксидативного повреждения, воспаления, чувствительности к инсулину, а также изменения в нейроэндокринной и симпатической нервной системе. В последние годы наибольшее внимание привлекает рассмотрение влияния умеренного ОКП на возможность предупреждения у человека развития хронических заболеваний, ассоциирующихся с возрастом. Психологические особенности людей таковы, что их не удовлетворяет просто возможность жить дольше, они хотят сохранить своё здоровье и в старости, повысить КЖ, что дополнительно подчёркивает важность таких исследований.

Проблема ОКП особенно остро стоит в ряде развитых стран, где не перестаёт нарастать число людей с избыточной массой тела и ожирением (в США, например, их насчитывается уже более 30%). Ожирение приводит к 3-5-кратному увеличению риска развития сахарного диабета, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и других патологий, которые объединяются понятием метаболического синдрома (сейчас во всём мире каждый третий-четвёртый взрослый человек имеет метаболический синдром). Установлено, что ожирение среди американцев может быть причиной до 300 тысяч смертей в год. Отмечается тенденция всё более раннего развития коморбидных ожирению заболеваний. Вызывает тревогу возможная ситуация, когда у детей, рождённых в начале 21-го столетия, продолжительность жизни может быть меньше, чем у их родителей [20].

По-видимому, наиболее интересные эпидемиологические данные, демонстрирующие роль ОКП в продлении жизни человека, были получены при изучении феномена долгожительства у населения отдаленного от основной части Японии острова Окинавы. В целом в Японии по сравнению с другими индустриальными странами в 4-5 раз больше долгожителей (50 на каждые 100 тысяч человек), причём в основном проживающих на Окинаве. У населения этого острова старше 65 лет ожидаемая средняя продолжительность дальнейшей жизни составляет 24,1 года для женщин и 18,5 лет для мужчин, а в США соответственно 19,3 и 16,2 года. Более 40 лет назад у школьников Окинавы было выявлено низкое потребление калорий, а позже были проведены исследования, показавшие, что у взрослого населения этого острова калорийность пищи на 20% ниже, чем населения других регионов Японии. Недавний сравнительный анализ здорового старения когорты 70-79-летних людей, проживающих на острове Окинава и в США, показал, что в период от юности до среднего

возраста у населения Окинавы отмечается 10-15-процентный энергетический дефицит. Это было обусловлено условиями труда на острове и диетой, богатой нутриентами, но с низкой энергетической ёмкостью, не более 1500 ккал/день. Такое традиционное ОКП и даёт в результате большую продолжительность жизни и хорошее здоровье у старого населения Окинавы.

Старение может развиваться или как неизбежный, рутинный процесс возрастного нарушения структуры и функции клеток и тканей, не зависящий от заболеваний, образа жизни и влияний внешней среды (первичное старение), или как вторичное старение при нарушениях в результате внешних воздействий, включая болезни. Замедление первичного старения приводит к увеличению максимальной продолжительности жизни, замедление вторичного старения увеличивает, главным образом, среднюю продолжительность жизни. Умеренное ОКП замедляет первичное старение и обладает защитным эффектом против вторичного старения. Эпигенетические влияния диеты на процессы старения через ОКП и употребление «антивозрастной пищи», называемой так в силу её антиоксидантных и противовоспалительных свойств (в том числе, таких её компонентов, как темный шоколад, красное вино, орехи, авокадо, апельсиновый сок и другие), были продемонстрированы на взаимоотношениях между диетой, продолжительностью жизни и здоровьем старых людей [21]. Однако авторы обращают внимание на то, что здоровая диета вследствие более высокой стоимости остаётся для многих людей социально-экономической проблемой, связанной с недостаточным финансовым и образовательным статусом индивидов. В связи с этим для стареющего населения разных стран более доступным является умеренное ОКП.

Результаты доказательных исследований эффектов ОКП

Последнее десятилетие характеризуется учащением проведения исследований, в которых с позиций доказательной медицины оценивается доступность, безопасность и эффекты дозированного ОКП у человека. В рандомизированных, контролируемых сериях CALERIE, проведенных независимо в трёх исследовательских центрах США, изучались эффекты ОКП в течение 6 месяцев у людей без признаков ожирения в возрасте 21-50 лет. Участники программы были разделены на 4 группы, одна из которых была контрольной, без изменения калорийности пищевого рациона, а в других группах ОКП варьировало, в том числе, при сочетании с физическими нагрузками.

Для индивидуального дозирования ОКП использовались 2 вида уравнений множественной регрессии, рассчитанные на основе индивидуальных антропометрических данных для определения должного потребления энергии (ДПЭ), необходимого для поддержания стабильной массы тела у людей без ожирения, и приведенных в работе L.M.Redman et al. [22].

Уравнения с учётом возраста и массы тела:

$$\text{ДПЭ (ккал/день)} = 1279 + 18,3 \cdot (\text{масса тела, кг}) + 2,3 \cdot (\text{возраст, годы}) - 338 \cdot (\text{пол, 1- для женщин, 0- для мужчин}).$$

При включении в уравнения регрессии показателей общего и свободного жира:

$$\text{ДПЭ (ккал/день)} = 454 + 38,7 \cdot (\text{масса свободного жира, кг}) - 5,4 \cdot (\text{масса общего жира, кг}) + 4,7 \cdot (\text{возраст, годы}) + 103 \cdot (\text{пол, 1- для женщин, 0- для мужчин}).$$



Таким образом, в цитируемом исследовании дозирование ОКП было индивидуальным, точным, учитывающим показатели телосложения каждого человека, и, как было установлено при периодическом контроле функциональных показателей и самочувствия участников, безопасным.

В группе без физической нагрузки калорийность пищевого рациона уменьшалась от индивидуальных величин ДПЭ на 25%. В группе с физической нагрузкой поддерживался дефицит калорий, также составляющий 25% энергии, необходимой для поддержания массы тела, но половину того, что нужно для восполнения энергии при 6-месячных аэробных тренировках. В группе с низкокалорийной диетой участники исследования потребляли 890 ккал/день, чтобы достичь уменьшения массы тела на 15%, а далее диетически поддерживать достигнутую массу тела [23].

Вариации всех изучаемых показателей в контрольной группе испытуемых в течение 6 месяцев были незначительными и статистически недостоверными. В группах с ОКП у волонтеров произошли следующие изменения в морфофункциональном статусе, имеющие большое значение для обеспечения здорового старения.

Изменение массы тела и жировой ткани

В группе только с 25-процентным ОКП через 6 месяцев наблюдалось прогрессивное уменьшение массы тела испытуемых, достигающее в среднем около 10%, в основном за счёт массы жировой ткани ($-24\pm3\%$), и совсем немного – за счёт массы свободных от жира тканей ($-4\pm1\%$) [24]. Наблюдалось уменьшение размеров жировых клеток в подкожной клетчатке передней брюшной стенки примерно на 20%. Абдоминальное ожирение особенно сильно связано с повышением риска возрастнo-зависимых заболеваний, поэтому уменьшение висцерального и подкожного жира в этой области имеет превентивное значение. Содержание печеночного жира уменьшилось на 37%, что должно привлечь внимание людей с нарушением липидного обмена и жировой дистрофией печени. Отметим, что при ОКП содержание жира в мышечной ткани оставалось на исходном уровне, функция мышц не ухудшалась, более того – биогенез митохондрий мышечной ткани увеличивался [25]. В группе с низкой калорийностью пищевого рациона (890 ккал/день) уменьшение массы жира было больше, чем в других группах. В группе «ОКП+физические нагрузки» потеря жировой ткани через 3 месяца была несколько меньше, чем в группе с умеренным ОКП, и только через 6 месяцев уменьшение жировой ткани в обеих группах было идентичным [24]. По-видимому, при комбинированном воздействии на организм снижение массы жира развивается медленнее, и было бы целесообразно проследить, какой вариант ОКП оказывает более устойчивое воздействие на жировой компонент массы тела у стареющего человека.

В целом уменьшение содержания жира в организме при дозированном ОКП отражает улучшение жирового обмена и способствует снижению ФР развития возрастнo-зависимых атеросклеротических заболеваний, улучшению качества здоровья пожилых и старых людей.

Биологические маркёры старения и долгожительства при ОКП

С возрастом при обычной энергетической стоимости пищевого рациона, а тем более, при повышенной его калорийности, ухудшаются показатели биомаркёров

сердечно-сосудистых заболеваний, включая содержание липидов крови, артериального давления (АД), гемостатические факторы, маркёры воспаления и функции эндотелия. Как установлено в исследовании по программе CALERIE, эти возрастнo-зависимые изменения вторично нарастают при ожирении, и, следовательно, могут быть заторможены посредством пролонгированного ОКП. Так, по сравнению с группой контроля соотношение концентрации ЛПВП и ЛПНП в группах воздействия улучшается. В результате 6-месячного ОКП 10-летний риск заболеваний ССС, рассчитанный с учётом показателей соотношения общего холестерина и ЛПВП, систолического АД, возраста и пола, снизился на 28% [26].

Такие маркёры старения, как содержание фибриногена и гомоцистеина, а также функция эндотелия в результате ОКП не изменялись, а в группе контроля за 6 месяцев произошло ухудшение этих показателей.

Установлено, что ОКП – наиболее эффективное средство улучшения чувствительности к инсулину, вследствие чего снижается риск развития диабета и увеличивается продолжительность жизни. В результате дозированного ОКП у испытуемых снизились уровни двух маркёров старения – концентрации инсулина натощак ($-29\pm6\%$) и температуры ядра тела в покое ($-0,2\pm0,05^\circ\text{C}$). Это свидетельствует о более экономичном расходе энергии, замедлении метаболизма в покое, что обеспечивает большие резервные возможности для их мобилизации при необходимости повышенных энерготрат. Нарушение устойчивости к инсулину – это раннее метаболическое нарушение, предшествующее гипергликемии, гиперлипидемии и диабету типа 2. Непосредственная реакция инсулина на глюкозу при ОКП была существенно ниже исходной ($-29\pm7\%$, $p<0,01$), что указывает на улучшение реактивности β -клеток [27]. Как резистентность к инсулину, так и дисфункция β -клеток ассоциируются с ожирением, преимущественно абдоминальным, и улучшение этих показателей во многом связано с уменьшением массы жира при ОКП.

L.M.Redman и E.Ravussin [20], суммировав изменения нескольких биомаркёров старения при ОКП, представили графический прогноз динамики БВ у двух мужчин по сравнению с их КВ. Согласно расчётному изменению биологической траектории уровня инсулина натощак и оксидативного повреждения с возрастом под влиянием ОКП у 20-летнего мужчины его БВ к 75 годам прогнозировался быть на 14 лет меньше КВ. А если второй мужчина дожил бы до 90 лет, его БВ с учётом показателей инсулиноподобного фактора роста 1 и гормона роста соответствовал бы 66 годам – на 24 года меньше КВ!

Авторами для дополнительной иллюстрации роли ОКП проведено прогнозирование продолжительности жизни А.Эйнштейна при условиях, что он начал бы придерживаться диеты с ограниченной калорийностью в 25 лет или в 60 лет. Если бы А.Эйнштейн снизил калорийность пищевого рациона на 25% в 25 лет, то он прожил бы на 5 лет дольше (не 76, а 81 год), а при 20-процентном ОКП продолжительность его жизни увеличилась бы на 4 года. Однако если бы А.Эйнштейн начал ограничивать калорийность пищи в 60 лет, даже на 30%, то он прожил бы только на 2 месяца дольше. Этот пример демонстрирует, что ОКП для значимого увеличения продолжительности жизни следует начинать как можно раньше.



Метаболическая адаптация и оксидативный стресс при ОКП

ОКП ассоциируется с выраженным снижением энергетического метаболизма, включая замедление метаболизма в покое, уменьшение термического эффекта пищи и снижение энергетической стоимости физической активности. Снижение скорости метаболизма сопровождается уменьшением реактивных форм кислорода и скорости оксидантного повреждения жизненно-важных тканей организма. Показано, что вследствие ОКП расход энергии и скорость метаболизма в покое или во сне были существенно ниже исходных ($p < 0,001$), и это снижение примерно на 6% превышало потерю метаболической массы (количества общего и свободного жира). Метаболическая адаптация при ОКП проходила 2 фазы: уменьшение расхода энергии к концу 3-го месяца на 386 ± 69 ккал/день, при этом отношение общего расхода энергии к интенсивности метаболизма в покое снизилось на 12%, и возвращение этих показателей к исходному уровню к концу 6-го месяца [27].

Эти физиологические реакции ассоциировались со снижением оксидативного стресса, оцененного, в частности, по дефектам ДНК, ускоряющим процесс старения, но в течение всех 6 месяцев ОКП повреждения ДНК достоверно ($p = 0,0005$) уменьшались. Окислительный стресс снизился уже через 12 недель 20-процентного ОКП [27], а в исследовании M.Buchowski et al. [28] снижение окис-

лительного стресса при большем, 25-процентном, ОКП было получено у женщин с ожирением раньше, через 2 недели.

В целом установлено, что дозированное ОКП снижает у стареющего человека скорость метаболических и окислительных повреждений и уменьшает содержание маркеров возраст-зависимых заболеваний.

Эндокринная адаптация к ОКП

В сериях по программе CALERIE с 25-процентным ОКП выявлено уменьшение концентрации в сыворотке крови гормонов Т3 и Т4 ($p < 0,02$) [27]. Уменьшение содержания тиреоидных гормонов отражает снижение в результате ОКП базального уровня метаболизма и расхода энергии в течение дня и является маркером этих процессов в организме.

Снижение массы тела при пролонгированном ОКП не приводит к увеличению выработки гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1, хотя при кратковременном строгом посте установлено увеличение секреции гормона грелина, обладающего метаболическими и эндокринными функциями и вызывающего нарастание аппетита, а также являющимся активатором выработки гормона роста.

Описанные данные по изменению морфофункциональных показателей пожилых и старых людей при пролонгированном ОКП для наглядности сведены нами в табл. 1.

Таблица 1

Изменения морфофункциональных показателей стареющего человека при ОКП на 25% в течение 3-6 месяцев

Направленность изменений показателей					
Масса тела	↓	Энергетический метаболизм в покое	↓	Выработка гормонов роста	≈
Масса свободных от жира тканей	≈	Энергетическая стоимость мышечной нагрузки	↓	Содержание тиреоидных гормонов Т3 и Т4	↓
Масса общего жира	↓	Энергетический метаболизм во сне	↓	Выраженность маркеров старения	↓
Масса подкожного жира	↓	Общий расход энергии за 24 часа	↓	Скорость метаболических нарушений	↓
Масса висцерального жира	↓	Термический эффект пищи	↓	Оксидативный стресс	↓
Содержание жира в печени	↓	Реактивность β-клеток на глюкозу	↑	Скорость оксидантных повреждений	↓
Содержание жира в мышцах	≈	Чувствительность к инсулину	↑	Возрастные дефекты в ДНК	↓
Риск нарушения липидного обмена	↓	Риск заболевания диабетом типа 2	↓	Физическая активность	≈
Содержание ЛПВП	↑	Выраженность маркеров заболеваний CCC	↓	Физический статус	↑
Содержание фибриногена	≈	Функции эндотелия	≈	Содержание гомоцистеина	≈

К сказанному добавим, что важнейшим эффектом ОКП является улучшение экспрессии протеина SIRT1 (сиртуина1), регулирующего, в том числе, продолжительность жизни [29].

Психологические и поведенческие реакции на ОКП

При диете с избыточной калорийностью, в том числе с высоким содержанием глюкозы, развивается повреждение микроструктуры гиппокампа и уменьшение его раз-



меров даже при отсутствии диабета типа 2 и при нормальной толерантности к глюкозе, что приводит к ухудшению памяти, внимания и других когнитивных функций [30].

При пролонгированном ОКП с целью обеспечения здорового старения может возникнуть вопрос, не приводит ли уменьшение калорийности пищевого рациона к ухудшению психологического благополучия, когнитивных функций, настроения и субъективного чувства аппетита. И не перевешивают ли возможные негативные эффекты (в отношении, например, пищевого поведения) позитивное влияние ОКП? Такой анализ может показать, не слишком ли “дорого” обходятся организму эффекты пролонгированного умеренного ОКП.

Одним из наиболее часто вызывающих беспокойство мнений об ОКП является потенциальное развитие симптомов нарушения пищевого поведения (переедание, нервная булимия или анорексия), полученных несколькими исследователями при ОКП на 50% у здоровых мужчин в течение 6 месяцев. Поэтому, прежде чем рекомендовать метод дозированного ОКП для продления здоровой жизни в старости, особенно людям без ожирения, необходима мультифакторная оценка всех возможных влияний ОКП на пищевое поведение человека.

Показано, что многие негативные проявления пищевого поведения, особенно свойственные стареющим людям, при пролонгированном умеренном ОКП существен-

но уменьшаются, особенно в первые 3 месяца, однако к 6-му месяцу участники программы стали отмечать увеличение желания поесть и снижение чувства насыщения [31]. Судя по результатам оценки настроения, симптомы депрессии в группах с ОКП достоверно уменьшались.

В рандомизированном, контролируемом исследовании CALERIE с ОКП на 25% от должного поступления энергии не выявлено значимых корреляций между ежедневным её умеренным дефицитом и изменением умственной работоспособности. В среднем по группам с ОКП при полноценном составе пищи не наблюдалось ни ухудшения, ни достоверного улучшения когнитивных функций у его участников. Однако в некоторых других работах при аналогичном ОКП у старых людей показана не только сохранность, но даже улучшение памяти и внимания [32]. O.I. Okereke et al. [33], подытоживая результаты своего исследования, сделали вывод, что на снижение или сохранение когнитивных функций в старческом возрасте в большей мере влияет не общее количество потребляемых жиров, а их тип. Установлено, например, что наибольшие негативные изменения когнитивных функций, особенно памяти, развиваются у старых женщин, употребляющих в пищу сатурированные жиры.

В табл. 2 представлены психологические и поведенческие реакции на 6-месячное ОКП на 25% у пожилых и старых людей без ожирения [20].

Таблица 2

Влияние 6-месячного ОКП на психологическое благополучие и поведение пожилых и старых людей без ожирения

Направленность изменений показателей					
Беспокойство индивида о своём телосложении	↓	Депрессивное настроение	↓	Вербальная память	≈
Субъективная оценка насыщения пищей	≈	Субъективное ощущение голода, аппетита	↓	Краткосрочная память и забывание	≈
Стремление к перееданию	↓	Страх ожирения	↓	Зрительное восприятие и память	≈
Растормаживание пищевых рефлексов	↓	Самооценка физического состояния	↑	Внимание / концентрация внимания	≈

Многие авторы обращают внимание на то, что ведущим ФР нейродегенеративных процессов в мозге является возраст человека: при старении в связи с нарастающим уменьшением числа и массы нейронов снижаются когнитивные функции. ОКП у стареющих людей значительно задерживает начало нейродегенеративных процессов в мозге, потерю и дисфункцию синапсов, что способствует сохранению когнитивных способностей.

Вместо заключения

Из приведенных данных и личного опыта [34, 35, 36] видно, что во всём мире накоплено немало знаний о способах сохранения здоровья людей в старости и увеличения продолжительности жизни. Но современная наука открывает перед нами всё новые и новые горизонты. Так, в 2009 году исследователям E.Blackburn, C. Grreider и J. Srostack была вручена Нобелевская премия за открытие роли теломер и теломеразы в механизмах защиты клеток человека от старения. Напомним, что теломеры – это кон-

цевые участки линейной хромосомной ДНК, состоящие из повторяющихся последовательностей нуклеотидов. Они защищают концы хромосом от деградации и слияния, поддерживают стабильность генома. При каждом делении клеток эти концевые участки хромосом укорачиваются (кроме теломер хромосом мышечных и нервных клеток). После того, как длина теломерных участков хромосом становится угрожающе короткой, клетка теряет способность к делению и репарации повреждений, наступает её старение и последующая гибель. По мере увеличения популяции старых клеток функциональная способность тканей уменьшается и начинает формироваться фенотип старения. Таким образом, длина теломер является маркёром степени старения клеток и организма в целом. Продлить жизнь соматических клеток может теломераза – фермент, постоянно пришивающий нуклеотидные последовательности к ДНК в «бессмертных» – стволовых, половых и раковых клетках. Нобелиаты не только выделили ген теломеразы, но и, встраивая его в соматические клетки, продлевали их жизнеспособность.



Коллективом авторитетных специалистов показано, что переход от малоподвижного образа жизни к ЗОЖ вызывает повышение активности теломеразы, торможение укорочения теломер и удлинение их, тем самым способствуя увеличению продолжительности жизни клеток [12]. 10 добровольцев в течение 5 лет придерживались ЗОЖ. Они соблюдали диету с низким содержанием жиров и углеводов, но богатой овощами, фруктами и грубой клетчаткой, 6 раз в неделю по 30 минут совершали пешие прогулки. Кроме того, для снижения стресса они регулярно занимались йогой, дыхательными упражнениями и медитацией, им оказывалась психологическая поддержка (продолжительный и интенсивный стресс, в том числе, связанный, например, с низкими доходами или семейными проблемами, ассоциируется с укорочением теломер и, соответственно, с уменьшением продолжительности жизни). В результате изменения образа жизни длина теломер увеличилась в среднем на 10%, и чем более активно выполнялись все предписания, тем больше удлинялись концевые участки теломер. У членов контрольной группы, не менявших своего образа жизни, теломеры, наоборот, укоротились за 5 лет на 3%. Авторы уверены, что гены человека не являются судьбоносными факторами (скорость укорочения теломер можно замедлить, в том числе, следованием принципам ЗОЖ), и ждут подтверждения результатов своего пилотного исследования в более масштабных сериях.

Уместно отметить, что в 2013 году Правительство России среди первоочередных научных задач сочло необходимым считать приоритетной проблему здорового старения и долголетия человека.

Сегодня при составлении программы снижения биологического возраста стареющего человека рекомендуется:

- Исключить / уменьшить влияние ФР ускоренного старения.
- Насколько можно раньше, независимо от возраста, сделать ЗОЖ религией каждого человека.
- Включать в программу доступные и эффективные методы оптимизации функционального состояния стареющего человека, такие как умеренное ОКП и регулярные физические нагрузки (ходьба, например, удлиняет теломеры и, следовательно, саму жизнь), активация деятельности мозга (чтение вслух, решение простых арифметических задач, прослушивание музыки).
- Улучшать эндозекологию. На её роль в поддержании здоровья человека указывал ещё И.И. Мечников. В

наши дни доказана роль микрофлоры в защите эпителиальных клеток кишечника от повреждений, регуляции жировых отложений в макроорганизме и стимуляции кишечного ангиогенеза. Микробиоты, кроме того, синтезируют в своих клетках множество необходимых человеку витаминов и ферментов, незаменимых аминокислот. Нормальный состав микробиоты зависит от диеты и моторной функции кишечника. Появились новые факты, свидетельствующие о связи кишечного биоценоза с заболеваниями не только ЖКТ, но и сердечно-сосудистой системы, с ожирением, сахарным диабетом, аллергическими и аутоиммунными процессами, особенно у пожилых людей.

- Не бояться краткосрочных стрессов умеренной силы, они необходимы и полезны, так как оказывают на организм системное тренирующее воздействие.
- Весьма желательно, чтобы реализации программ предшествовало специальное обучение пациентов, что, как и общий уровень образованности, помогает им в сознательной борьбе со старением, возрастными заболеваниями и соответствующими ФР.

В связи с тем, что в нашей статье основное внимание уделялось влиянию ОКП на организм, ещё раз подчеркнём, что умеренное, контролируемое ОКП для стареющих людей сопровождается улучшением качества их здоровья и в целом КЖ, в том числе, психологического well-being. Эпигенетическая диета, к разновидности которой относится умеренное ОКП, является единственным известным на данном этапе развития геронтологии безопасным, нефармакологическим, доступным и эффективным средством уменьшения заболеваемости и смертности и, следовательно, способствует здоровому старению и увеличению продолжительности жизни человека [6]. Разумеется, существуют и другие способы замедления старения, в частности, разработанные восточной медициной. Дополнительные детерминанты здорового старения, индивидуализирующие его обеспечение, будут расшифрованы при изучении геномики, эпигеномики, протеомики и метаболомики старения, к чему, например, в 2009 году приступили в Канаде с привлечением 50 тысяч испытуемых-добровольцев. Решение проблемы с позиций системного подхода позволит выявить комплексные, междисциплинарные взаимосвязи, детерминирующие здоровое старение, и разработать более эффективные способы его достижения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arai H., Ouchi Y., Yokode M., et al. Toward the realization of a better aged society: Messages from gerontology and geriatrics // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2012. Vol. 12. P. 16-22.
2. Myint P.K., Welch A.A. Healthier ageing // *BMJ*. 2012. Vol. 344. e214.
3. Partridge L. The new biology of ageing // *Phil. Trans. R. Soc.* 2010. Vol. 365. No. 1537. P. 147-154.
4. Zhao G., Guo S., Somel M., Khaitovich P. Evolution of human longevity uncoupled from caloric restriction mechanisms // *PLoS One*. 2014 Jan. 6. Vol. 9. No. 1. e81417.
5. Li Y., Daniel M., Tollefsbol T.O. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging // *BMC Med*. 2011. No 9. P. 98.
6. Tollefsbol T.O. Dietary epigenetics in cancer and aging // *Cancer Treat Res*. 2014. Vol. 159.
7. Willcox B.J. Successful aging: Is there hope? // *CMAJ*. 2012 Dec.11. Vol. 184. No. 18. P. 1973-1974.
8. Sabia S., Singh-Manoux A., Hagger-Johnson G., et al. Influence of individual and combined healthy behaviours on successful aging // *GMAJ*. 2012. Vol. 184. P. 1985-1992.
9. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insight into inflammaging // *Longevity & Healthspan*. 2013. No 2. 8 p.
10. Willcox B.J., He Q., Chen R., et al. Midlife risk factors and healthy survival in men // *JAMA*. 2006. Vol. 296. P. 2343-2350.
11. Trost S.G., Blair S.N., Khan K.M. Physical inactivity remains the greatest public health problem of 21st century: evidence, improved methods and solutions using the 7 investments that work as a framework // *Br. J. Sports Med*. 2014. Vol. 48. P. 169-170.



12. Ornish D., Lin J., Chan J.M., et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study // *Lancet Oncol.* 2013 Oct. Vol. 14. No 11. P. 1112-1120.
13. Fernandez A.F., Fraga M.F. The effects of the dietary polyphenol resveratrol on human healthy aging and lifespan // *Epigenetics.* 2011 Jul. Vol. 6. No. 7. P. 870-874.
14. Savolainen J., Kautiainen H., Miettola J., et al. Low quality of life and depressive symptoms are connected with an unhealthy lifestyle // *Scand. J. Publ. Health.* Sept. 18, 2013.
15. Nekmatpou D., Shamsi M., Zamani M. The effect of a healthy lifestyle program on the elderly's health in Arak // *Indian J. Med. Sci.* March-April 2013. Vol. 67. No. 3-4. 8 p.
16. Blagosklonny M.V. Increasing healthy lifespan by suppressing aging in our lifetime // *Cell Cycle.* Dec. 15, 2010. Vol. 9. Issue 24. P. 4788-4794.
17. Södergren M. Lifestyle predictors of healthy ageing in men // *Maturitas.* 2013. Vol. 75. No. 2. P. 113-117.
18. Hamer M., Lavoie K.L., Bacon S.L. Taking up physical activity in later life and healthy ageing: the English longitudinal study of ageing // *Br. J. Sports Med.* 2014. Vol. 48. P. 239-243.
19. Roth L.W. Can we live longer by eating less? // *Maturitas.* 2012 Apr. Vol. 71. No. 4. P. 315-319.
20. Redman L.M., Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes // *Antioxid. Redox Signal.* 2011 Jan. 15. Vol. 14. No. 2. P. 275-287.
21. Chrysoshoou C., Stefanidis C. Longevity and diet. Myth or pragmatism? // *Maturitas.* 2013 Dec. Vol. 76. No. 4. P. 303-307.
22. Redman L.M., Kraus W.E., Bhapkar M., et al. Energy requirements in nonobese men and women: results from CALERIE // *Am. J. Clin. Nutrition.* 2014. ajcn.065631.
23. Rochon J., Bales C.W., Ravussin E., et al. Design and conduct of the CALERIE study: comprehensive assessment of the long-term effects of reducing intake of energy // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011. Vol. 66. P. 97-98.
24. Redman L.M., Heilbronn L.K., Martin C.K., et al. Effect of caloric restriction with or without exercise on body composition and fat distribution // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 865-872.
25. Civitarese A.E., Carling S., Neilson L.K., et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans // *PLoS Med.* 2007. No. 4. P. e76.
26. Lefevre M., Redman L.M., Heilbronn, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 203. P. 2006-213.
27. Heilbronn L.K., de Jonge L., Frisard M.I., et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2006. Vol. 295. P. 1539-1548.
28. Buchowski M.S., Hongu N., Acra S., et al. Effect of modest caloric restriction on oxidative stress in women. A randomized trial // *PLoS One.* Octob. 05 2012. Vol. 7. No. 10. e47079.
29. Gräff J., Kahn M., Samiel A., et al. A dietary regimen of caloric restriction or pharmacological activation of SIRT1 to delay the onset of neurodegeneration // *J. Neurosci.* 22 May 2013. Vol. 33. No. 21. P. 8951-8960.
30. Kerti L., Witte A.W., Winkler A., et al. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure // *Neurol.* Novemb. 12, 2013. Vol. 81. No. 20. P. 1746-1752.
31. Martin C.K., Anton S.D., Han H., et al. Examination of cognitive function during six months of calorie restriction: results of a randomized controlled trial // *Rejuvenation Res.* 2007. No. 10. P. 179-190.
32. Witte A.V., Fobker M., Gellner L., et al. Caloric restriction improves memory in elderly humans // *Proceed. National Acad. Sci. (PNAS).* Jan. 27, 2009. Vol. 106. No 4. P. 1255-1260.
33. Okereke O.I., Rosner B.A., Kim D.H., et al. Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women // *Ann. Neurol.* 2012 Jule. Vol. 72. No. 1. P. 124-134.
34. Bykov A.T., Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E., et al. Conscious and unconscious sensory inflows allow effectively control the various functions of human organism // *Spanish J. Psychol.* 2006. No. 2. P. 201-218.
35. Sofiadis N.Th., Malyarenko T.N. Principles of forming of the programs of motor activity for health rehabilitation (ed. Yu.E. Malyarenko). Thessaloniki: University Studio Press, 2008. 111 p.
36. Быков А.Т. Восстановительная медицина и экология человека. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 688 с.

ПОСТУПИЛА 06.05.2014