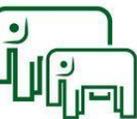


ВОЗРАСТ И ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА. СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ. ВОСПАЛЕНИЕ И ВОЗРАСТ

А.Н.Ильницкий, Э.В.Фесенко



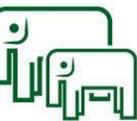
**КОГДА СТАРЕНИЕ НЕБЛАГОПОЛУЧНО:
СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ И САРКОПЕНИЯ
КАК ФАКТОРЫ КОМПОЗИЦИИ ТЕЛА**



Определение

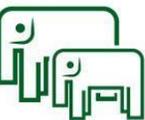
Синдром старческой астении (англ.- frailty) – снижение функциональной способности человека посредством множественного повреждения физиологических систем организма, что приводит к повышенной уязвимости по отношению к различным стрессовым факторам.

Сопровождается повышением смертности, потребностью в госпитализации и пребыванием в учреждениях долговременного ухода.



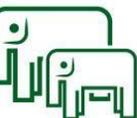
Концепты выявления синдрома старческой астении

- 1) по Fried et al. (2001) – предложили оценивать синдром старческой астении в терминах физического фенотипа, как клиническое проявление четко определенного биологического синдромокомплекса (самостоятельное заболевание) – **фенотипическая модель**,
- 2) по Rockwood и Mitnitski (2001) – предложили Индекс синдрома старческой астении (frailty index), рассматривали синдром старческой астении как накопление дефицитов, связанных с совокупностью заболеваний – **модель накопления дефицитов**.



Фенотипическая модель

- 5 критериев – слабость (снижение силы кисти, массы тела), снижение скорости походки, снижение уровня физической активности, повышенная истощаемость, необъяснимая потеря веса (на 5% на протяжении последнего года),
- статус пациента – нет синдрома старческой астении (0 критериев), синдром старческой преастении (1 – 2 критерия), синдром старческой астении (3 и более критериев).



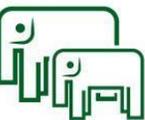
Модель накопления дефицитов

- выявление дефицитов (признаки, симптомы, болезни, лабораторные и инструментальные показатели) – около 30,
- дефициты должны отвечать требованиям: множественность поражения органов и систем, увеличение распространенности с возрастом, редкость выявления до 65 лет,
- чем больше выявлено дефицитов, тем выше вероятность наличия синдрома старческой астении.



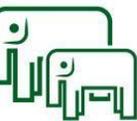
Проблемы распространенности 1

- величины глобальной распространенности неизвестны, так как 1) основной корпус исследования был проведен в странах с высоким уровнем доходов, 2) разные подходы к выявлению,
- в странах с высоким уровнем доходов у людей, живущих дома – до 11%,
- в разных исследованиях – широкое колебание уровня распространенности, от 4 до 59%,



Проблемы распространенности 2

- в домах-интернатах для пожилых граждан – 53%,
- пациенты с ВИЧ-инфекцией – 5 – 29%,
- пациенты с терминальной стадией почечных заболеваний – 37%,
- пожилые люди с онкологическими заболеваниями – медиана распространенности синдрома старческой астении составляет 42%.



Общие закономерности распространенности

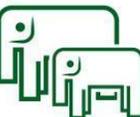
- увеличивается с возрастом,
- чаще встречается среди женщин,
- чаще регистрируется у людей с низким уровнем доходов, при более низком уровне образования, а также у представителей этнических меньшинств.



Синдром старческой астении и отрицательные исходы для здоровья

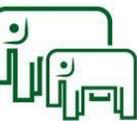
При синдроме старческой астении увеличиваются риски формирования следующих состояний и исходов:

- смертность,
- ограничение передвижения, падения и переломы,
- когнитивное снижение и деменция,
- синдром одиночества, повышение потребности в госпитализации в дома-интернаты и больницы общего профиля.



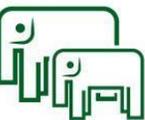
Начинается в среднем возрасте!

- в среднем возрасте и старших возрастных группах необходимо проводить скрининг уязвимости,
- в среднем возрасте – рассеянный склероз, синдром хронической усталости, ХОБЛ, патология соединительной ткани, сахарный диабет,
- внедрение мер по адекватизации физической активности и питанию достоверно замедляет переход старческой преастении в астению,



Опорные положения

- не обязательный синдром, сопровождающий старение;
- возраст – может начинаться в возрасте до 65 лет, но пик развития после 70 лет;
- в среднем возрасте – избыточная масса тела/ожирение, недостаток физической активности, общие факторы сердечно-сосудистого риска, низкий уровень самооценки здоровья, избыточное потребление алкоголя.



Саркопения: определение 1

Саркопения – это синдром, который характеризуется прогрессивной генерализованной потерей мышечной массы и силы. Бывает:

- первичный и вторичный;
- острый и хронический (6 месяцев);
- European Working Group Sarcopenia in Older People - 2, 2018 год, октябрь, Берлин.



Саркопения: определение 2

- вторичная саркопения - сепсис, ВИЧ-инфекция, онкологическая патология, хроническая почечная недостаточность, группа хронических обструктивных болезней легких, хроническая сердечная недостаточность;
- патогенетические механизмы первичной саркопении и вторичной саркопении обусловлены экспрессией одних групп генов.



Саркопения значима с точки зрения коморбидности

- остеопороз, увеличивается риск падений и переломов;
- возрастное снижение гормонального фона (возрастной андрогенный дефицит и постменопауза);
- хроническая болезнь почек;
- достоверно снижается активность в повседневной жизни;
- достоверно снижается качество жизни за счет параметра «физическое функционирование»;
- чем ниже мышечная масса, тем выше уровень смертности.



Последствия саркопении

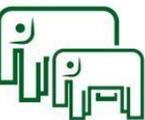
- повышение смертности;
- повышение вероятности развития синдрома острого функционального дефицита;
- синдром падений;
- переломы;
- увеличение потребности в стационарной помощи.



Факторы риска

- возраст;
- плохое питание;
- длительная иммобилизация;
- сахарный диабет II типа, ожирение;
- когнитивный дефицит (исключается доброкачественное когнитивное снижение);
- дефицит витаминов D и B12;
- поведенческие факторы (курение, алкоголь), приводящие к развитию синдрома преждевременного старения.

P.J.Atherton, 2012



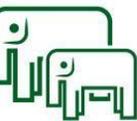
Этиопатогенез 1

- алиментарные факторы: плохое питание, гиперлептинемия, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, возрастной феномен быстрого насыщения, диализная терапия;
- поведенческие особенности: гиподинамия и детренированность;
- гормональные изменения: возрастное снижение уровней тестостерона и эстрогена, соматотропин и инсулиноподобного фактора роста – 1.



Этиопатогенез 2

- возрастные нейроиммуноэндокринные изменения: снижение содержания иммуноглобулина А, G, провоспалительных цитокинов;
- возраст-зависимое усиление оксидативных процессов (**мышечная ткань – зона высокой оксигенации**, в том числе в состоянии покоя);
- возрастное снижение функции мышечной ткани как белкового депо;
- возрастное снижение активности альфа-мотонейрона спинного мозга;
- снижение способности мышечной ткани к регенерации.



Саркопения как митохондриальная патология

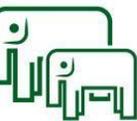
- возрастные изменения мышечной ткани ассоциированы со снижением регуляторной активности митохондрий;
- изменение соотношения анти-/прооксидантные молекулы, метаболизма кальция, ROS-сигнализации;
- усиление процессов апоптоза, аутофагии в результате инверсии жизненного цикла митохондрий.

А.М.Josef, 2019



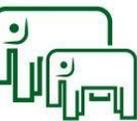
Ключевые позиции патогенеза первичной саркопении

- возраст;
- сниженный уровень физической активности;
- возрастная анорексия;
- снижение уровня васкуляризации мышц;
- хроническое иммунное воспаление;
- снижение уровня тестостерона и гормона роста.



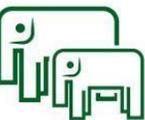
Патоморфология

- дегенерационная атрофия мышечных волокон, которые напоминают по характеру гистологической картины поздние изменения при полиомиелите;
- атрофия миоцитов, снижается количество нейромускулярных единиц, двигательных мышечных волокон второго типа, которые являются волокнами быстрого сокращения и обеспечивают, прежде всего, быстрые действия человека (бег, например).



Клиника

- мышечная слабость, нарушение тонкой моторики, снижение объема повседневной привычной активности, снижение аппетита, нарушение терморегуляции (чувство холода), остеопороз, нарушения осанки;
- снижение скорости ходьбы, нарушения устойчивости и равновесия, синдром падений.



Скрининг саркопении

Component	Question	Scoring
Strength	How much difficulty do you have in lifting and carrying 10 pounds?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Assistance in walking	How much difficulty do you have walking across a room?	None = 0 Some = 1 A lot, use aids, or unable = 2
Rise from a chair	How much difficulty do you have transferring from a chair or bed?	None = 0 Some = 1 A lot or unable without help = 2
Climb stairs	How much difficulty do you have climbing a flight of 10 stairs?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Falls	How many times have you fallen in the past year?	None = 0 1–3 falls = 1 4 or more falls = 2



Диагностика

- мышечная сила менее 16 кг для женщин и менее 27 кг для мужчин (по данным кистевой динамометрии) или уровень физической работоспособности 8 или менее пунктов по данным теста Short Physical Performance Battery
- мышечная масса/рост² – менее 5,5 кг/м² для женщин и менее 7,26 кг/м² для мужчин (по данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии);



Просто, но достоверно

окружность руки – 3,14 * толщину кожно-мышечной складки трицепса.

Низкая мышечная масса

< 21,1 см для мужчин

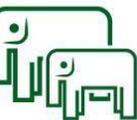
< 19,2 см для женщин.

F, Landi et al., 2013



Лабораторная диагностика

- не проводится посредством рутинных методов;
- не выявлены биохимические маркеры, которые могут быть использованы в рутинной практике;
- рассматривается возможность измерения уровня пептида коллагена IV типа P6NP;
- саркопения ассоциирована с гипохромной анемией (низкий уровень гемоглобина), но это не патогномонично.



Алгоритм диагностики

- 1). Скрининг SARC-F
- 2). Определение мышечной силы (динамометрия)
- 3). Определение мышечной массы – после выполнения этих ступеней выполняется заключение о наличии саркопении
- 4). Тесты на физическую работоспособность – проводится в заключении диагностики для оценки тяжести саркопении



Синдромальная дифференциальная диагностика

- возрастная анорексия;
- кахексия (вторичный миопатический синдром на фоне соматической, неврологической или онкологической патологии);
- дегидратация (включая дегидратацию как гериатрический синдром).



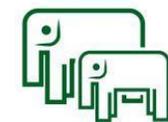
Клинические параметры дифференциальной диагностики

Диагностический параметр	Анорексия	Саркопения	Кахексия	Дегидратация
потеря веса	умеренная	легкая	выраженная	от легкой до умеренной
мышечная масса	снижение	умеренное снижение	резкое снижение	без динамики
жировая масса	снижение	может увеличиваться	резкое снижение	без динамики
базальный метаболизм	снижение	снижение	увеличение	без динамики
физическая активность	снижение	снижение	снижение	снижение
аппетит	значительное снижение	без динамики	снижение	без динамики

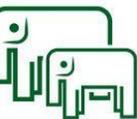


Лабораторные параметры дифференциальной диагностики

Диагностический параметр	Анорексия	Саркопения	Кахексия	Дегидратация
протеолиз	снижение	увеличение	значительное увеличение	без динамики
инсулинорезистентность	-	-	да	-
триглицериды	снижение	без динамики	увеличение	снижение
сывороточный креатинин	низкий	низкий	разные параметры	возможно увеличение
азот мочевины	низкий	низкий	разные параметры	увеличен
цитокины	не изменены	небольшое увеличение	значительное увеличение	без динамики

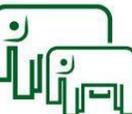


ЭНДОКРИНОЛОГИЯ НЕБЛАГОПОЛУЧНОГО СТАРЕНИЯ. МЫШЦЫ КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН



Мышцы как эндокринный орган

- гормоны оказывают важное влияние на мышцы, например, при дефиците гормона роста или избыток глюкокортикоидов,
- мышцы (особенно при сокращении) и кости (в частности, через функцию остеоцитов) действуют как секреторные механизмы, регулируя метаболизм организма посредством аутокринного, паракринного или эндокринного действия;
- эффекторы мышечного происхождения, называемые миокинами, включая инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) и факторы костного происхождения, такие как FGF-23, простагландин (PG) E2, трансформирующий фактор роста (GF) бета, остеокальцин и склеростин;
- недавно описанный гормоноподобный миокин ирисин (112-аминокислотный пептид, отщепленный от предшественника белка в миоцитах, называемого доменом бронектина III типа, содержащим 5 (FNDC5), который экспрессируется в скелетных мышцах у людей после физической активности.

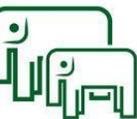


Кости и мышцы как единый комплекс

- остеобласты – формирование костной ткани;
- остеокласты – резорбция костной ткани с целью извлечения нутриентов;
- протеины – формирование мышечной ткани;
- распад протеинов – деградация мышечной ткани.

Баланс между формированием и распадом поддерживается:

- 1) резилиенс-диета;
- 2) резилиенс гимнастика и опосредуется гормональным фоном и воспалением.

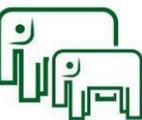


Регулярная физическая активность (резилиенс-гимнастика)

- регулярная физическая активность обеспечивает поддержание когнитивных способностей, снижает уровень тревоги и депрессии, профилактирует когнитивное снижение и деменцию;
- если пожилой человек находится в сидячем положении больше 10 часов в день, у него отмечается повышение риска смертности, развития сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний (сахарный диабет II типа), онкологической патологии;
- при госпитализации, во время которой отмечается снижение уровня двигательной активности, у 46% пациентов в возрасте после 70 лет имеет место значительное снижение активности в повседневной жизни (ADL)§
- **«ПОСТОЯННО ДВИГАТЬСЯ - ЭТО КАК ОТКЛАДЫВАТЬ ДЕНЬГИ НА ЧЕРНЫЙ ДЕНЬ».**



Резилиенс-диета

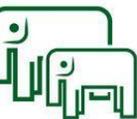


Общая характеристика резилиенс-диеты 1

1. Поступление белка в организм должно быть из нескольких источников, прежде всего:

а. белки растительного происхождения (например, гречневая, овсяная, перловая крупы, бобовые, орехи и т.п.),

б. белки животного происхождения: продукты на основе молока (например, сыры, кисло-молочные продукты, творог и т.п.), являющиеся основными источниками кальция, - нежирное мясо (например, курица, индейка, кролик); важно ограничение поступления красного мяса – говядины, - рыба, преимущественно морская (например, треска, лосось), являющаяся основным источником полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).



Общая характеристика резилиенс-диеты 2

2. Поступление углеводов в организм должно быть ограничено; рекомендовано поступление цельного зерна, меньше рафинированных продуктов:

а. не менее 500 гр./сутки «чего-то зеленого, желтого, красного, хрустящего», соотношение овощей и фруктов регламентируется следующими показателями – 1,5:1 (например, 300 гр овощей : 200 гр фруктов); их поступление в организм важно с точки зрения наличия фруктозы и клетчатки;

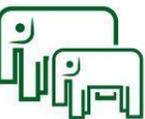
б. ограничение приема клубневых культур (например, разрешено не более 50 гр. картофеля в сутки),

в. разрешен прием горького шоколада с содержанием какао не менее 75% (например, 1 плитка = 15-20 гр).



Общая характеристика резилиенс-диеты 3

3. Поступление жиров в организм должно быть ограничено по принципу «чем меньше – тем лучше»; основной источник жиров – растительные масла (оливковое, подсолнечное и пр.).
4. Поступление соли в организм должно быть ограничено, так как она содержится в минимальных количествах в рекомендуемых продуктах питания.
5. Обязательно соблюдение водного режима с потреблением жидкости не менее 30 мл/кг веса тела, куда относятся вода, чай (например, зеленый или травяной, где содержится урсоловая кислота, которая участвует в профилактике саркопении, воздействуя на миоциты), морсы.
6. Общий калораж/сутки – около 1500 ккал.



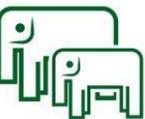
В составе диеты - прорезилиенты

- природные компоненты;
- принимают участие в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, снижают уровень аффективных нарушений, тем самым приводя к повышению жизнеспособности;
- для противодействия оксидативному стрессу, ассоциированного с ишемическими явлениями в тканях, также крайне важна поддержка антиоксидантной системы веществами, обладающими нейро-, кардиомиоцито-, гепатоцитопротекторными эффектами;
- основной механизм действия прорезилиентов связан с воздействием на компоненты энергодисбаланса и, в идеале, с блокированием максимального количества «верееобразных» патохимических реакций ишемического каскада.



Клеточные хроноблокаторы

- клеточные хроноблокаторы (КХБ) — это субстанция (вещество, соединение), обладающая экспериментально и клинически доказанной эффективностью в отношении предупреждения преждевременного старения, то есть с геропротекторной профилактической активностью;
- наиболее эффективны в возрасте от 35 лет и старше;
- способны действовать на процессы молекулярной иммобилизации, включая возрастное снижение синтеза нейромедиаторов и продукции эндотелием окиси азота (приводит к ишемическим изменениям в головном мозге и других органах, к развитию когнитивного дефицита и других нарушений) и возрастную активацию патогенетических процессов в виде нарастания оксидативного стресса и провоспалительной интерлейкинемии, что приводит к старению организма;
- биорегулирующий нутрицевтический препарат – это препарат для профилактики и реабилитации, в состав которого входят один или несколько КХБ.



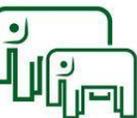
При отсутствии резилиенс-диеты и резилиенс-гимнастики

- остеопения/остеопороз;
- саркопения (снижение мышечной силы и мышечной массы);
- остеосаркопения (снижение и минеральной плотности кости, и мышечной силы/массы);
- неправильное питание и недостаточный объем двигательной активности – депозиты жировой ткани в мышечной и костной ткани – увеличение ее метаболической активности – продукция свободных жирных кислот – формирование низкоинтенсивного хронического иммунного воспаления.



Биомеханика и биохимия взаимодействия кости и мышцы

- 1) Биомеханика: механическая нагрузка на мышцы – передача нагрузки на кость – совместная механическая работа как рычаг;
- 2) Биохимия: кости и мышцы способны взаимодействовать не только механически, но и обмениваться биохимическими сигналами, которые в основном опосредованы цитокинами
 - миокины – цитокины, которые продуцируются мышцами;
 - остеокины – цитокины, которые продуцируются костями;
 - адипокины – цитокины, которые продуцируются жировыми включениями.

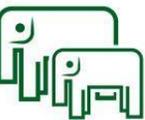


Миокины 1

1) Интерлейкины:

- IL-6 (противовоспалительный, если продуцируется мышцами) – увеличивает потребление глюкозы мышечной тканью, индуцирует активность остеокластов;
- IL-7 и IL-15 (провоспалительные) – увеличивают активность остеокластов и способствуют костной резорбции.

2) Миостатин: активируется при недостаточной мышечной активности, при травме мышц, ключевой миокин при формировании саркопении – увеличение активности остеокластов – активация резорбции костной ткани.

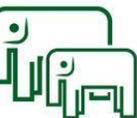


Миокины 2

1) Факторы роста:

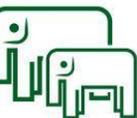
- IGF-1 – активируется на фоне физической активности – активизация остеобластов – восстановление костной ткани;
- IGF-2 – экспрессируется в ответ на повреждение мембран – активизация остеобластов;
- FGF-21 – экспрессируется в мышцах в ответ на инсулин – способствует резорбции костной ткани.

2) Иризин: продуцируется мышечной и жировой тканью – в мышцах повышает потребление глюкозы, в костях активирует фибробласты.



Остеокины

- 1) Остеокальцин (некарбоксилированный) – секретируется остеобластами – повышает чувствительность к инсулину – увеличивает потребление мышцами глюкозы и увеличивает мышечную силу (доказано на животных);
- 2) Сигнальные молекулы остеоцитов – ингибирует дифференциацию клеток мышечной ткани – снижают активность формирования мышечной ткани;
- 3) SOST – продуцируются остеоцитами – ингибируют формирование остеобластов – замедляют скорость формирования костной ткани.



АДИПОКИНЫ

- 1) Адипонектин – продукция увеличивается при снижении объема жировой ткани – противовоспалительный эффект – увеличивает потребление глюкозы и деградацию жирных кислот в системе кость – мышца;
- 2) Лептин – при ожирении усиливает иммунное воспаление – снижает минеральную плотность кости – ингибирует деградацию свободных жирных кислот – в жировой ткани тормозит деградацию жирных кислот (контр-эффекты резилиенс-диеты и резилиенс-гимнастики).



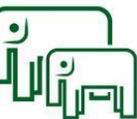
Эффекты сочетания резилиенс-диеты и резилиенс-гимнастики

- регуляция хронического иммунного воспаления;
- остеоциты – увеличение потребления кальция костной тканью – активация всех остеоцитов – активное высвобождение остеокинов – активация остеобластов, ингибирование продукции жирных кислот;
- FGF23 – снижение продукции свободных радикалов в костях и мышцах;
- BMP7 – повышение температуры тела;
- LCN2 – стимуляция потребления энергии.

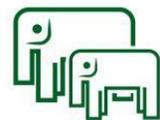


Принципиальные позиции

- структура и функции мышечной, костной и жировой ткани взаимосвязаны и регулируются друг другом;
- лечение и профилактика патологии мышечной, костной или жировой ткани – не изолированно, а путем воздействия на биохимический аппарат взаимодействия;
- исследования и концепции должны быть основаны на интегральном подходе;
- пример интегрального подхода – резилиенс-диета и резилиенс-гимнастика.



ГОРМОН РОСТА



История вопроса и исследования

- В 1990-х годах ряд исследований был сосредоточен на ослаблении последствий “соматопаузы”, которая описывается снижением циркулирующего гормона роста, наблюдаемое в среднем и старшем возрасте;
- пожилые люди имеют более низкий уровень циркулирующего гормона роста и уменьшенную амплитуду и частоту импульсов гормона роста;
- эффекты гормона роста достигаются прямо или косвенно путем стимуляции выработки IGF-1 печенью;
- доказательств влияния IGF-1 на развитие мышц недостаточно;
- пептиды на основе IGF-1 регулируют мышечную массу с помощью нескольких механизмов: включая стимуляцию синтеза мышечного белка, ингибирование деградации белка, пролиферация и слияние клеток-сателлитов с существующими миоцитами;
- в скелетных мышцах гормон роста способствует синтезу и росту миоцитов, индуцирует репликацию ДНК и синтез белка в скелетных мышцах *in vivo*;
- ежедневные инъекции рекомбинантного человеческого гормона роста (rhGH) здоровым крысам приводят к значительному увеличению сывороточного IGF-1, а также диаметра и количества волокон скелетных мышц.



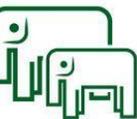
Трансляционная геронтология и гормон роста

- введение гормона роста крысам значительно увеличивало мышечную массу до 17% после экспериментально вызванной саркопении;
- данные исследований на людях продемонстрировали аналогичные взаимосвязи, особенно у пожилых людей, у которых уровни гормона роста обычно ниже, а амплитуда и частота пульсирующего высвобождения гормона роста значительно снижаются;
- потенциальное воздействие гормона роста на скелетные мышцы может включать снижение окислительного повреждения и индукцию антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, глутатионпероксидаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G6PDH), что приводит к увеличению активности митохондриального пути биогенеза;
- гормон роста подавляет миостатин, который является одним из наиболее важных ингибирующих факторов регенерации скелетных мышц и уменьшает деградацию белка.



Применение в терапии саркопении

- 56 исследований на людях в 1990-х годах показали, что введение гормона роста оказывает анаболическое воздействие на состав тела с увеличением мышечной массы тела на 4,7 кг, плотности поясничного отдела позвоночника на 0,02 г / см² и уменьшением жировых отложений на 3,5 кг;
- терапия гормоном роста безопасна и приемлема для пациентов с дефицитом гормона роста в контексте заболевания гипофиза у отдельных пациентов, однако ее использование в качестве лечения возрастной потери мышечной массы/саркопении не рекомендуется из-за опасений по поводу долгосрочной безопасности, в частности влияния на кардиометаболические показатели (артериальная гипертензия, резистентность к инсулину) и здоровье опорно-двигательного аппарата (артриты), а также потенциальных опасений по поводу риска развития рака.

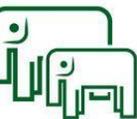


Применение в терапии синдрома старческой астении

- перекрестное исследование 51 пожилого человека, проживающего в общине, сообщило о значительно более низкой концентрации IGF-1 при синдроме старческой астении;
- в европейском исследовании старения мужчин риск ухудшения течения синдрома старческой астении снижался с увеличением уровня IGF-1 и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 3 (IGFBP-3) во всех скорректированных моделях;
- хотя существуют ассоциации между аспектами оси гормон роста - IGF-1 и составом тела, включая саркопению, неоднородность результатов и отсутствие долгосрочных данных о безопасности означают, что инъекции гормона роста не рекомендуются при старении;
- работа по созданию пептидов, модулирующих IGF-1.

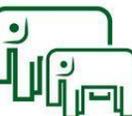


АДРЕНАЛОВАЯ ОСЬ



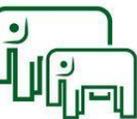
Синдром Кушинга как модель преждевременного старения

- синдром Кушинга характеризуется избытком глюкокортикоидов (ГКС);
- слабость проксимальных мышц является ключевым отличительным признаком болезни Кушинга;
- эндогенная болезнь Кушинга является редким заболеванием, и она демонстрирует мощное воздействие глюкокортикоидов на целый ряд тканей, таких как мышцы, кости, кожа, печень и ЦНС, что вызвало интерес к исследованиям как потенциальная парадигма неблагоприятного старения;
- избыток экзогенных ГКС является распространенным явлением, и считается, что 2,5% пожилого населения в какой-то момент времени принимает глюкокортикоиды из-за сопутствующих заболеваний;
- ведутся исследования по роли ГКС в старении и о том, существуют ли терапевтические мишени в пределах оси гипофиз – гипоталамус - надпочечники или путей метаболизма ГК, которые потенциально могут улучшить качество и продолжительность жизни.



Глюкокортикостероиды и старение

- при старении мышц ГКС стимулируют убиквитиновою протеасомную и лизосомальную системы за счет усиления экспрессии генов, участвующих в атрофии мышц;
- это приводит к снижению синтеза белка за счет воздействия на анаболические факторы роста мышц (включая IGF-1) и отрицательные регуляторы роста, такие как миостатин;
- местный тканевой метаболизм ГКС связан с атрофией мышц, хотя некоторые популяционные исследования показали, что кратковременное их применение улучшило мышечную силу и функции, а также повысило физическую работоспособность.



Физиологический диапазон глюкокортикостероидов и старение

- потенциальная роль селективных ингибиторов фермента 11β -HSD1 в лечении болезни Кушинга и неблагоприятных фенотипов старения, таких как саркопения;
- изучалось влияние передачи сигналов АМФ-киназы на опосредование неблагоприятных эффектов ГКС, метформин был идентифицирован как препарат-кандидат для предотвращения этих эффектов;
- сильная положительная связь уровней половых стероидов, особенно 11β -ОН-андростерона и большинства ГКС, с массой скелетных мышц и силой кисти. Это подтвердило результаты исследований, в которых сообщалось, что ГКС в физиологическом диапазоне увеличивают мышечную массу скелета во всех возрастах, а также мышечную силу, особенно у молодых людей;
- следует провести дальнейшую работу в различных группах пациентов, в том числе в старших возрастных группах, с детальной оценкой мышечных эффектов.



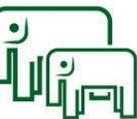
Препараты, модулирующие эффекты глюкокортикостероидов

- имеются свидетельства незначительных изменений в оси гипоталамус – гипофиз - надпочечники с возрастом и хорошо известны эффекты глюкокортикоидов, способствующие атрофии мышц;
- в настоящее время нет доказательств, подтверждающих использование таких агентов, как селективные ингибиторы 11 β -HSD1, для уменьшения саркопении, связанной с возрастом.



Половые гормоны.

Изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в течение жизни играют определенную роль в составе тела и физических функциях. Половые стероиды могут влиять на мышечную массу, костную массу и физическую функцию в зависимости от их циркулирующих уровней.



Эстроген и композиция тела

- эстроген может оказывать прямое воздействие на метаболизм скелетных мышц через активацию рецепторов эстрогена, которые экспрессируются в скелетных мышцах, или непосредственно через регуляцию оси ГКС - IGF-1;
- эстроген регулирует различные аспекты метаболизма глюкозы и липидов;
- участвует в энергетическом метаболизме посредством подавления митохондриального разобщающего белка 3 (UCP3) и играет роль в регуляции расхода энергии и физической выносливости;
- влияние менопаузы на состав тела: снижение уровня сывороточного эстрогена, связанного с центральным ожирением, потеря мышечной массы и силы и отрицательный баланс белка.



Менопаузальная терапия vs Физическая активность

- белковые потери (в костях и скелетных мышцах) способствуют развитию остеопороза и саркопении;
- эффекты лечения эстрадиолом на экспрессию генов, участвующих в мышечной атрофии (FOXO3 и MuRF1), зависело от времени после менопаузы. Они были снижены у женщин в ранней менопаузе (< 6 лет) по сравнению с женщинами в поздней менопаузе (> 10 лет), в то время как высокая физическая активность была полезной для поддержания мышечной массы тела (LBM), индекса мышечной массы тела (LBMI), аппендикулярной мышечной массы (ALM), индекса мышечной массы тела (ALMI), мышечной массы ног и площади поперечного сечения мышц бедра (CSA) на всех стадиях менопаузы;
- мышечная реакция на физические упражнения и потребление белка с возрастом снижается.



Менопаузальная гормональная терапия и мышечная сила

- прием эстрогенов в форме МГТ в постменопаузе защищает от мышечной атрофии и потери силы;
- имеются доказательства синергического эффекта МГТ в сочетании с высокоэффективными тренировками у женщин старше 50 лет;
- необходима оценка влияния МГТ эстрогенами на мышечную силу, которая, как известно, более тесно связана с показателями здоровья, чем масса.



Нормализация менопаузы

- инициатива по охране здоровья женщин в июле 2012 года, в которой рассматривались риски и преимущества гормональной терапии для уменьшения остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, была преждевременно прекращена из-за абсолютного увеличения риска 12 дополнительных инсультов на 10 000 человеко-лет в контрольной группе, получавшей только эстроген по сравнению с плацебо;
- было обнаружено, что в контрольной группе, включавшей женщин, получавших комбинированный эстроген и прогестерон, был повышен риск рака молочной железы в течение 5,2 лет наблюдения по сравнению с плацебо;
- в настоящее время недостаточно доказательств того, что МГТ следует использовать для профилактики саркопении у женщин в постменопаузе, и применение должно оцениваться в каждом конкретном случае по другим показаниям (не связанным со скелетными мышцами) и сбалансировано с документально подтвержденными рисками сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований.

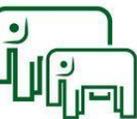


Нормализация андропаузы

- циркулирующий тестостерон снижается с возрастом у мужчин, обуславливая изменения в составе тела и снижение физической функции;
- 790 пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона в сыворотке крови и симптомами гипоандрогении (при отсутствии явных заболеваний гипофиза/гонад) – принимали тестостерон в виде геля - уровень тестостерона в сыворотке крови был нормализован до средне-нормального уровня для среднего возраста, что привело к увеличению зарегистрированной сексуальной активности, однако не было никакого влияния на первичную конечную точку в исследовании физической функции (увеличение > 50 м за 6 минут ходьбы) или на жизненный тонус;
- некоторые улучшения в отношении объемной минеральной плотности костной ткани и анемии, однако были некоторые опасения по поводу изменений в состоянии коронарных бляшек и не было никаких улучшений в когнитивной функции;
- необходимы долгосрочные данные по использованию тестостерона для определения безопасности и влияния на клинически важные результаты. такие, как переломы и частота саркопении /синдрома старческой астении.

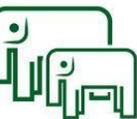


ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Тироидный обмен, возраст и патология

- контрольные диапазоны тестов функции щитовидной железы меняются с возрастом;
- гормоны щитовидной железы регулируют физическую функцию, а также состав тела, но в литературе имеется мало данных, свидетельствующих об участии или взаимосвязи гормонов щитовидной железы при саркопении;
- у пациентов с тяжелым заболеванием щитовидной железы наблюдалась миопатия, которая характеризуется миалгиями, легкой утомляемостью, судорогами и снижением физической работоспособности и редко рабдомиолизом;
- у пациентов с диагнозом гипертиреоз может наблюдаться тиреотоксическая миопатия, характеризующаяся мышечной слабостью, разрушением тканей и повышением уровня креатинкиназы, причем мышечная функция и показатели креатинфосфокиназы могут вернуться к исходному уровню при эффективном лечении.



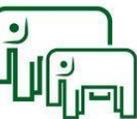
Перспективы лечения

- нет никаких доказательств того, что существует клиническая результативность гормонов щитовидной железы для улучшения мышечного фенотипа при отсутствии явного заболевания щитовидной железы;
- было обнаружено, что рецепторы щитовидной железы экспрессируются у крыс, в половых органах человека и в головном мозге, где тиреоидные гормоны, как теперь показано, влияют на эстроген, формируя либидо;
- существует взаимодействие между осью щитовидной железы и гонадотропинами, функция щитовидной железы и яичек/яичников не может быть полностью разделена, в связи с чем щитовидную железу следует рассматривать как своего рода половой



Субклинический гипотиреоз по уровню ТТГ (мЕд/л)

- манифестный гипотиреоз – 10,0 и более;
- субклинический гипотиреоз – 4,0 – 10,0 при нормальном содержании Т4;
- высоконормальный ТТГ – 2,5 – 4,0;
- низконормальный ТТГ – 0,4 – 2,5;
- тиреотоксикоз – 0,1 и ниже.



Интерпретация 1

- ТТГ $< 0,1$ мЕд/л – Достаточно надёжно свидетельствует о наличии у пациента избытка тиреоидных гормонов (тиреотоксикоза). Этот же уровень является целевым для большинства пациентов, получающих супрессивную терапию по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ);
- ТТГ $0,1 – 0,4$ мЕд/л – Сниженный, но не подавленный уровень ТТГ. Чётко не свидетельствует о наличии у пациента тиреотоксикоза, но говорит о высоком риске его развития. У части тест-наборов в этом диапазоне ещё находится нижняя референсная граница ($0,2 – 0,3$ мЕд/л);
- ТТГ $0,4 – 4,0$ мЕд/л – Общепринятый референсный диапазон для уровня ТТГ и целевой уровень ТТГ на фоне заместительной терапии первичного гипотиреоза.



Интерпретация 2

- ТТГ 0,4 – 2,5 мЕд/л – Так называемый низконормальный уровень ТТГ, в котором этот показатель находится у большинства здоровых людей. По данным ряда рекомендаций рассматривается как целевой при заместительной терапии гипотиреоза. Кроме того, 2,5 мЕд/л ограничивается референсный диапазон ТТГ у женщин в 1-ом триместре беременности, то есть гипотиреоз в этой ситуации диагностируется при ТТГ выше 2,5 мЕд/л.
- ТТГ 2,5 – 4,0 мЕд/л – Так называемый высококонормальный уровень ТТГ. По данным проспективных и эпидемиологических исследований является независимым предиктором развития гипотиреоза в дальнейшем и с повышенной частотой встречается у носителей АТ-ТПО.



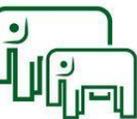
Интерпретация 3

- ТТГ 4,0 – 10,0 мЕд/л – Уровень ТТГ, как правило, соответствующий субклиническому гипотиреозу. Имеющиеся исследования не позволяют сделать однозначный вывод о необходимости назначения заместительной терапии в этой ситуации. **Общепринято, что заместительная терапия показана при беременности и её планировании.**
- ТТГ более 10,0 мЕд/л – Уровень, который может соответствовать как субклиническому (нормальный Т4), так и манифестному (сниженный Т4) гипотиреозу. Заместительная терапия показана практически всем пациентам.



Опасности субклинического гипотиреоза

- дислипидемия и прогрессирование атеросклероза;
- эндотелиальная дисфункция;
- повышение периферического сосудистого сопротивления;
- диастолическая дисфункция миокарда;
- повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.



Решение о заместительной терапии

- при уровне ТТГ между верхней границей референсного диапазона и 10 мЕд/л решение о заместительной терапии принимается индивидуально на основании таких факторов, как наличие симптомов, предположительно связанных с гипотиреозом, носительства АТ-ТПО, а также ИБС, сердечной недостаточности и факторов сердечно-сосудистого риска.



Дозировка заместительной гормональной терапии

- при субклиническом гипотиреозе исходная доза L-T4, как правило, меньше, чем при явном;
- при субклиническом гипотиреозе можно рекомендовать L-T4 в дозе между 25 и 75 мкг, в зависимости от исходного повышения уровня ТТГ. Дальнейший подбор дозы также осуществляется по уровню ТТГ.

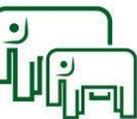


Эутирокс

- при *заместительной терапии при гипотиреозе* начальная доза для **пациентов в возрасте до 55 лет (при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний)** составляет для женщин 75-100 мкг/сут., для мужчин - 100-150 мкг/сут.;
- для **пациентов старше 55 лет или при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях** начальная доза составляет 25 мкг/сут.; увеличивать дозу следует на 25 мкг с интервалом 2 мес. до нормализации уровня ТТГ в крови; при появлении или ухудшении симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо провести коррекцию терапии сердечно-сосудистых заболеваний.



ВИТАМИН D

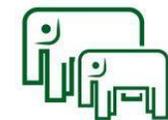


Перспективы применения

- витамин D является жирорастворимым, участвует в усвоении минералов в кишечнике, включая кальций, а также и фосфат;
- женщины в постменопаузе с дефицитом витамина D имеют повышенный риск снижения мышечной силы и физической работоспособности по сравнению с недефицитной контрольной группой;
- концентрация витамина D в плазме крови <25 нмоль/л была связана с более низкой силой кисти;
- не отмечено влияния на мышечную функцию в группах пациентов, получавших витамин D в дозах 12 000 МЕ, 24 000 МЕ или 48 000 МЕ витамина D3 в течение 1 года;
- метаанализ, включающий 30 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием в общей сложности 5615 пожилых участников, сообщил о незначительном положительном улучшении мышечной силы при приеме витамина D;
- ведутся споры о влиянии добавок витамина D на клинически важные функциональные исходы, такие как падения.



ВОСПАЛЕНИЕ И ВОЗРАСТ

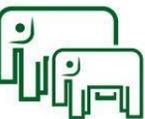


Классическое воспаление



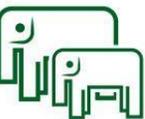
Новые функции воспаления 1

- воспаление - первая линия защиты при микробной инфекции;
- провоспалительные цитокины сигнализируют мозгу об изменении поведения;
- провоспалительные цитокины связываются с клетками параганглиев блуждающего нерва и активируют блуждающий нерв, проникают через гематоэнцефалический барьер;
- формируют болезненное поведение – снижение аппетита, сонливость, замкнутость, усталость, болевой синдром и ангедонию;
- саногенный эффект - скоординированная мотивационная реакция, которая способствует выздоровлению и восстановлению после перенесенного заболевания.



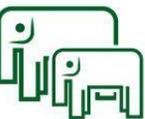
Новые функции воспаления 2

- воспаление является мощным организатором социального поведения;
- наличие "болезненного состояния" на фоне воспаления ставит человека в ситуацию, которая требует изменить чувствительность к социальному миру, чтобы справиться с уязвимой ситуацией;
- повышение чувствительности к угрожающему социальному опыту, чтобы лучше выявлять и избегать угроз благополучию;
- усиление поведения по отношению к близким людям или другим лицам, которые могли бы оказать поддержку;
- повышенный уровень воспаления связан с наличием определенных психических расстройств, которые включают измененную социальную чувствительность (депрессия).



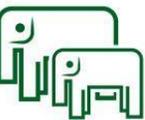
Воспаление и одиночество

- экспериментальное воздействие воспалительного фактора (эндотоксин) приводило к подавленному настроению (Eisenberger et al., 2009, 2010) согласно вопросам "Я чувствую себя разобщенным", "Мне хочется побыть одному" и "Я чувствую себя чрезмерно чувствительным рядом с другими»;
- воспаление повышает ощущение социальной разобщенности;
- влияние воспаления на социальную разобщенность было сильнее выражено у женщин, чем у мужчин, причем эти эффекты сохраняются после контроля симптомов болезни;
- воспаление вызывает самооценку социальной ангедонии («Я хочу побыть один»; Hannestad et al., 2011).



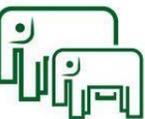
Воспаление и социальный опыт

- воспаление изменяет нейронную чувствительность к различным видам социального опыта;
- изменение нейронной чувствительности к негативным социальным стимулам или переживаниям (например, социальное отвержение, получение негативной социальной обратной связи, встреча с неприятным человеком);
- повышение чувствительности к положительным социальным стимулам или переживаниям (встреча с близкими людьми или получение положительной социальной обратной связи);
- повышенная чувствительность к различным социальным стимулам помогает определить, какие люди могут оказать поддержку и оказать помощь в трудную минуту, а кого следует избегать.

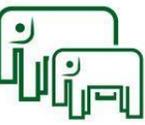


Воспаление и депрессия

- у 50% пациентов с онкологической патологией развивается депрессия после прохождения специфического лечения, повышающего провоспалительную активность (интерферон-альфа);
- при депрессии - повышенные уровни провоспалительных цитокинов;
- у большинства пациентов (80%), подвергшихся лечению на основе цитокинов, развиваются определенные типы болезненного поведения, такие как усталость, а также депрессия;
- социальные последствия воспаления.



ВОСПАЛЕНИЕ И ПИТАНИЕ



«Западная» диета и мозг 1

- диеты, богатые красным мясом, птицей и молочными продуктами, имеют избыточное количество насыщенных жирных кислот, главным образом миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, которые связаны с более высоким синтезом холестерина в печени;
- повышая уровень холестерина ЛПНП, насыщенные жирные кислоты способствуют развитию атеросклероза и, в свою очередь, сосудистых аспектов деменции;
- насыщенные жирные кислоты также повышают резистентность к инсулину, что приводит к диабету 2 типа.



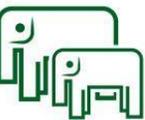
«Западная» диета и мозг 2

- диета с высоким содержанием сахара приводит к повышению инсулинорезистентности и вызывает диабет;
- нерегулируемый уровень сахара в крови вызывает эндотелиальную дисфункцию, которая способствует развитию атеросклероза;
- помимо атерогенного эффекта, высокий уровень глюкозы в крови также вызывает глюкоксичность и, следовательно, дальнейшее снижение притока крови к мозгу;
- избыток сахара формирует увеличенный уровень насыщенных жирных кислот, что, в свою очередь, приводит к образованию холестерина ЛПНП и обеспечивает другой путь, помимо глюкоксичности, к атеросклерозу;
- когнитивное снижение гораздо выраженнее у тех, кто питается в основном продуктами с высоким содержанием сахара, насыщенных жиров/трансжиров с недостаточным количеством клетчатки и витаминов.



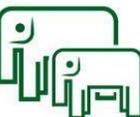
Западная диета и нейровоспаление 1

- воспаление тесно связано с когнитивной дисфункцией и патогенезом болезни Альцгеймера;
- провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (IL)-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), нарушают синаптическую пластичность гиппокампа, усиливают амилоидоз, гибель нейронов, истончение коры и уменьшают объем мозга;
- западная диета приводит к нейровоспалению через 2 механизма: (i) прямое воздействие на мозг; и (ii) воспалительное воздействие на периферические ткани, приводящее к нейровоспалению;
- питание с высоким содержанием насыщенных жирных кислот приводит к нейровоспалению за счет повышенной экспрессии TNF- α , IL-6 и белка-хемокинового хемоаттрактанта моноцитов-1 в области коры головного мозга;
- длительное потребление западной диеты вызывает глиоз и усугубляет нагрузку на бляшки в гиппокампе мышей.



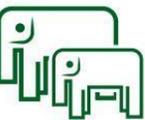
Нейровоспаление 2

- насыщенные жиры могут приводить к активации микроглии и высвобождению провоспалительных цитокинов путем пересечения гематоэнцефалического барьера и прямой активации микроглиальных toll-подобных рецепторов;
- это способствует распространению воспалительной сигнализации путем связывания с рецепторами на соседних клетках микроглии и инициирования каскада, который приводит к увеличению экспрессии большего количества воспалительных цитокинов;
- периферическое воспаление усиливает нейровоспаление и ускоряет нейродегенерацию, что может быть связано с изменениями в микробиоте кишечника и / или воспалением из-за увеличения объема жировой ткани;
- потребление западной диеты изменяет сообщества кишечных комменсальных бактерий, что нарушает целостность кишечного барьера и способствует поступлению вредных продуктов в кровоток, что приводит к системному воспалению;
- циркулирующие воспалительные цитокины способны проникать через гематоэнцефалический барьер и активируют микроглию в центральной нервной системе.



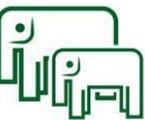
Системное воспаление 1

- типичная диета, получившая широкое распространение во многих странах за последние 40 лет, характеризуется относительно низким содержанием фруктов, овощей и других продуктов, богатых клетчаткой и пребиотиками, но высоким содержанием рафинированного зерна, алкоголя и продуктов ультраобработки с эмульгаторами;
- изменение состава и функции кишечной микробиоты, развитие повышенной проницаемости кишечника, эпигенетических изменений в иммунной системе, что вызывает эндотоксемию;
- конечные продукты ускоренного гликирования и липокисления, которые образуются во время обработки пищевых продуктов или когда продукты готовятся при высоких температурах и в условиях низкой влажности, повышают аппетит и связаны с перееданием и, следовательно, ожирением и воспалением;
- продукты с высокой гликемической нагрузкой, такие как изолированные сахара и очищенные зерна, которые являются обычными ингредиентами большинства продуктов с высокой степенью обработки, могут вызывать повышенный окислительный стресс, который активирует гены воспаления.



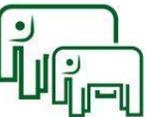
Системное воспаление 2

- транс-жирные кислоты и пищевая соль;
- соль смещает макрофаги в сторону провоспалительного фенотипа, характеризующегося повышенной дифференцировкой наивных CD4+ T-клеток в T-хелперные (Th)-17 клетки, которые являются высоко воспалительными, и сниженной экспрессией и противовоспалительной активностью T-регуляторных клеток;
- соль влияет на состав кишечной микробиоты, снижает популяцию лактобацилл, которая регулирует клетки Th-17 и улучшает целостность кишечного эпителиального барьера, тем самым уменьшая системное воспаление;
- потребление продуктов с высоким содержанием транс-жиров и соли (когортное исследование, включавшего 44 551 взрослых французов с периодом наблюдения 7 лет) - увеличение доли ультраобработанных продуктов питания на 10% было связано с увеличением риска на 14% от всех причин смертности (сердечно-сосудистые и онкологические заболевания).



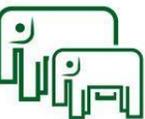
Системное воспаление 3

- воспалению способствует дефицит цинка и магния, что может быть вызвано употреблением обработанных или рафинированных продуктов с низким содержанием витаминов и минералов, а также неоптимальным уровнем омега-3;
- длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты, особенно эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота, модулируют экспрессию генов, участвующих в метаболизме и воспалении, являются предшественниками таких молекул, как резольвины, марезины и протектины, которые участвуют в разрешении воспаления;
- низкое потребление рыбы и высокое потребление растительных масел с высоким содержанием линолевой кислоты, которая вытесняет омега-3 жирные кислоты в фосфолипидах клеточных мембран активируют воспаление;
- добавки омега-3 жирных кислот уменьшают воспаление и, таким образом, могут оказывать укрепляющее здоровье воздействие.

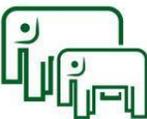
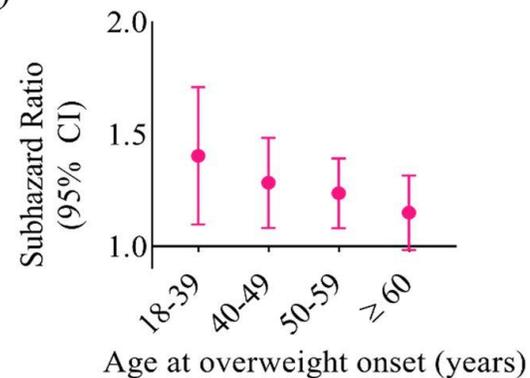
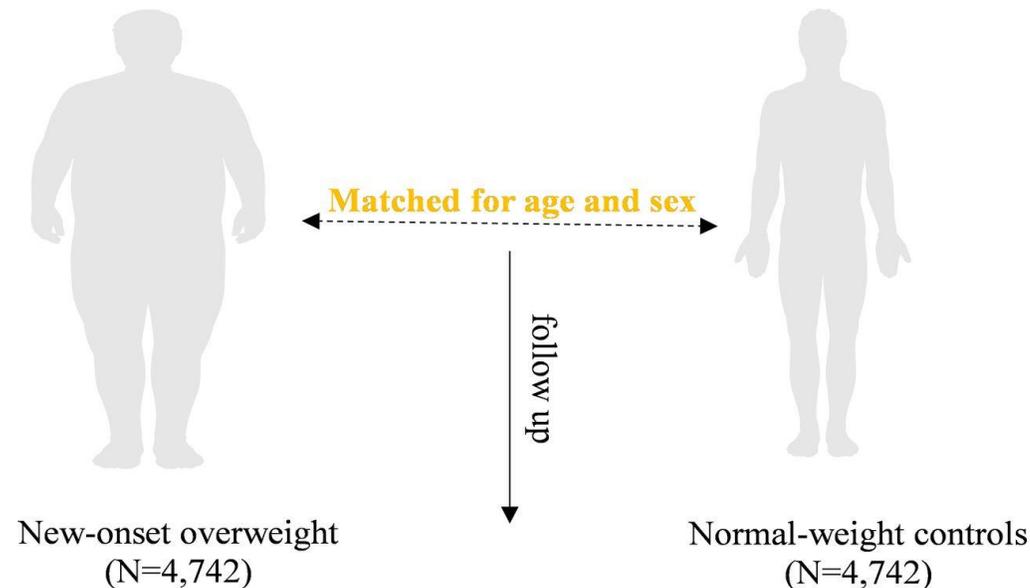


Системное воспаление 4

- получены доказательства связи между питанием и смертностью за счет заболеваний, развитие которых опосредуется воспалением;
- анализ национальных репрезентативных обследований состояния здоровья и статистики смертности от конкретных заболеваний, проведенных Национальным центром статистики здравоохранения в Соединенных Штатах, показал, что диетическими факторами риска, связанными с наибольшей смертностью среди взрослых американцев в 2015 году, были высокое содержание транс-жирных кислот в рационе, низкое содержание омега-3 жирных кислот и активное потребление соли;
- систематический анализ данных о питании из 195 различных стран выявил неправильное питание в качестве основного фактора риска смерти в 2017 году, при этом чрезмерное потребление натрия является причиной более половины смертей, связанных с питанием.

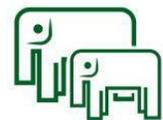


Избыточная масса тела – чем раньше, тем выше риск артериальной гипертензии



Питание и митохондриальная патология

- в сочетании с низкой физической активностью потребление продуктов с высоким содержанием жира, сахара, соли и вкусовых добавок может вызвать серьезные изменения в клеточном метаболизме и привести к увеличению (и неправильной утилизации) дисфункциональных органелл, таких как митохондрии, а также к неправильному размещению, неправильному свертыванию и окислению эндогенных молекул;
- измененные молекулы, количество которых увеличивается с возрастом, могут быть распознаны иммунными клетками, которые активируют механизм воспаления и хроническую физиологическую стимуляцию врожденной иммунной системы, которая возникает в более позднем возрасте;
- воспаление включает изменения во многих системах органов, в том числе в мозге, что приводит к развитию органической и пограничной психической патологии.



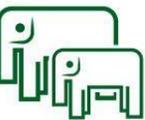
Инсулинорезистентность

- западная диета, приводящая к резистентности к инсулину, способствует образованию А β -бляшек;
- у >80% пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается сахарный диабет 2 типа или повышенный уровень глюкозы в крови, а также повышен уровень инсулина в плазме крови натощак, снижен уровень инсулина в спинномозговой жидкости и повышен уровень А β ;
- нарушение передачи сигналов инсулина приводит к таупатии, например, накопление NFT было обнаружено в гиппокампе мышинной модели сахарного диабета 2 типа, а в мозге мышей с нокаутом нейрон-специфического рецептора инсулина наблюдалось повышенное фосфорилирование тау-протеина.



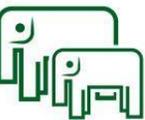
Мозговые нейротрофины

- BDNF - это нейротрофин, участвующий в синаптической пластичности, выживании и функционировании нейронов;
- при болезни Альцгеймера наблюдается снижение как синаптической пластичности, так и содержания BDNF в областях гиппокампа и теменной коры;
- диеты с высоким содержанием насыщенных жиров и простых сахаров снижают содержание BDNF, что приводит к снижению синаптической пластичности и нейрогенеза в гиппокампе;
- снижение содержания BDNF сопровождается снижением когнитивных способностей: диета с высоким содержанием насыщенных жиров и сахарозы в течение 90 дней приводит к снижению содержания BDNF в гиппокампе и снижению производительности в водном лабиринте Морриса (в эксперименте на крысах).



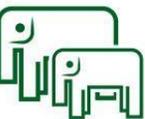
Эпигенетическая регуляция

- эпигенетическая регуляция включает в себя набор регуляторных процессов, таких как модификация гистонов, метилирование ДНК и регуляция малой некодирующей РНК, которые модифицируют экспрессию гена без изменения его исходной последовательности ДНК;
- наиболее широко изучено метилирование;
- метилирование – это ковалентному присоединению метильных групп к 5'-положению цитозина при катализации ДНК-метилтрансферазами (DNMTs) в цитозин-фосфат-гуаниновых (CpG) участках генома человека.



Часы Хорвата

- возраст метилирования ДНК (DNAm) – основан на анализе 353 сайтов участков генома CpG, идентифицированных в 51 ткани, со средней абсолютной ошибкой прогнозирования биологического возраста в 3,6 года;
- часы Хорвата имеют наибольшую популярность благодаря своей способности предсказывать возраст в нескольких тканях;
- положительное эпигенетическое ускорение возраста (т.е. когда эпигенетический возраст больше хронологического возраста) указывает на то, что ткани стареют быстрее, чем можно было бы ожидать, что связано с многочисленными клиническими состояниями, такими как ожирение, остеоартрит, снижение когнитивных способностей и болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона.



Эпигенетика питания

- более низкое эпигенетическое ускорение старения связано с более высоким потреблением рыбы и птицы, умеренным потреблением алкоголя и более высоким потреблением фруктов и овощей;
- эпигенетические часы - чувствительный показатель оценки лечения питанием в исследованиях старения;
- ежедневный прием фолиевой кислоты (400 мкг/сут) и витамина B12 (500 мкг/сут) в течение 2 лет – улучшение показателей эпигенетических часов Хорвата у женщин с генотипом MTHFR 677CC;
- эпигенетика питания - важность диеты для управления здоровьем при старении;
- необходимо решить такие вопросы, как сочетание продуктов питания, оптимальные дозы и время воздействия.



Компоненты питания (нутриенты), потребление которых необходимо снизить

- жирное мясо (говядина, свинина, ягнятина), а также продукты ежедневного потребления с высоким содержанием насыщенных жиров (масло, сыр, мороженое), некоторые масла (кокосовое, пальмовое) – снижают когнитивные способности, активируют развитие болезни Альцгеймера (активность BACE1);
- красное мясо, кукуруза, подсолнечник – источник омега-6 – соотношение с омега-3 должно составлять 2:1 (улучшение когнитивных способностей и настроения);
- простые углеводы – конфеты, сладкие жидкости (кока-кола), сахар – снижают когнитивные способности и способствуют развитию болезни Альцгеймера.



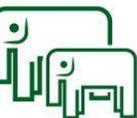
Компоненты питания (нутриенты), потребление которых необходимо увеличить

- тунец, лосось, форель, скумбрия, сельдь, масла (в том числе рапс, льняное), орехи – источник омега-3 – улучшение когнитивных способностей и профилактика нейродегенеративных деменций;
- сложные углеводы – рис, хлеб грубого помола, лебеда, овощи;
- полифенолы и антиоксиданты (фрукты и овощи, оливковое масло, красное вино, чай и кофе, темный шоколад) и антиоксиданты – снижение нейровоспаления, оксидативного фона, улучшение когнитивного статуса, снижение продукции тау-протеина.



Направления нутрицивной реабилитации при возрастной патологии

- гемопротекция,
- респираторная реабилитация,
- миокардиопротекция,
- вегетативная защита,
- иммунореабилитация,
- реабилитация при посттравматическом стрессовом расстройстве.



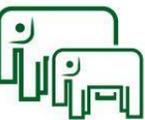
Гемопротекция 1 (медь)

- необходима для процессов гемоглобинообразования;
- в процессе формирования эритроцитов является незаменимой;
- стимулирует созревание ретикулоцитов и превращение их в эритроциты;
- входит в состав окислительных ферментов, участвуя в тканевом дыхании.



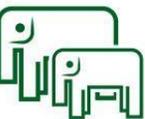
Гемопротекция 2 (цинк)

- на фоне дефицита цинка формируются нарушения со стороны иммунной, костно-мышечной, нервной, пищеварительной систем;
- необходим для роста и восстановления тканей, так как входит в состав белков и нуклеиновых кислот, стабилизирует клеточные мембраны, участвует в синтезе ферментов, гормонов, протеинов, РНК;
- дефицит цинка проявляется разнообразными симптомами: снижением иммунитета, нарушением заживления ран, задержкой роста и умственного развития, анемией, снижением зрения, гормональными сбоями.



Гемопротекция 3 (МСМ)

- поддерживает гибкость и проницаемость клеточных мембран, способствуя эффективному обмену веществ;
- обеспечивает удовлетворительное состояние соединительной ткани и формирование коллагена;
- компонент инсулина, является предпосылкой для нормального углеводного обмена;
- имеет важное значение в поддержании кислотно-щелочного (рН) баланса в организме;
- активатор тиамин, витамина С, биотина и пантотеновой кислоты.



Сера



участие в синтезе гемоглобина, которым богаты эритроциты

активное участие в синтезе коллагена, кератина, входит в состав меланина

выраженное антиоксидантное действие

участие в синтезе инсулина

нормализация дыхания клеток организма

поддержание эластичности и упругости кожи, активация роста волос и ногтей

защита от загрязнений окружающей среды - дым и выхлопные газы, повышенный радиационный фон

1. нормализация углеводного обмена
2. участие в синтезе соединительной ткани

1. Замедление процессов старения.
2. Восстановление и поддержание эластичности и упругости кожи.
3. Активация роста и восстановление волос и ногтей.



Нутритивная гемопротекция

Ц2	L-цитрулин (205 мг), цинк (4 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год
Продермо	Медь (2,7 мг)	1 капсула 1 раз в день 1 месяц, 3 раза в год
МСМ (метилсульфонилм етан)	МСМ (450 мг)	1 капсула 3 раза в день 1 месяц, 3 раза в год



Респираторная реабилитация 1 (L-аргинин)

- селективное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации, снижает агрегацию тромбоцитов и уменьшает эндотелиальную адгезию моноцитов.;
- стимуляция секреции инсулина, соматостатина);
- применение L- аргинина имеет значение в профилактике и терапии сердечно-сосудистых нарушений, восстановлении альвеолярного кровотока;
- эффективен при - стенокардия, атеросклероз, ИБС, ХСН, перемежающаяся хромота/заболевания периферических сосудов;
- улучшает функцию эндотелия легочных сосудов у здоровых людей пожилого возраста и курильщиков молодого возраста.



Респираторная реабилитация 2 (янтарная кислота)

- регулирует клеточное дыхание, способствует быстрому перемещению и всасыванию аминокислот, витаминов, минералов, что обеспечивает укрепление и нормальное функционирование тканей организма;
- укрепляет защитный резерв организма, помогает противостоять вирусным заболеваниям, нервным расстройствам;
- регуляция водно-солевого обмена;
- улучшает кровообращение в поперечно-полосатых мышцах, в том числе обеспечивающих акт дыхания.



Респираторная реабилитация

Кардиотон	Селенометионин (25 мкг), L-арнитин (450 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год
Энерготон	Янтарная кислота (550 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год



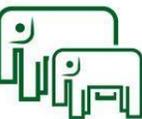
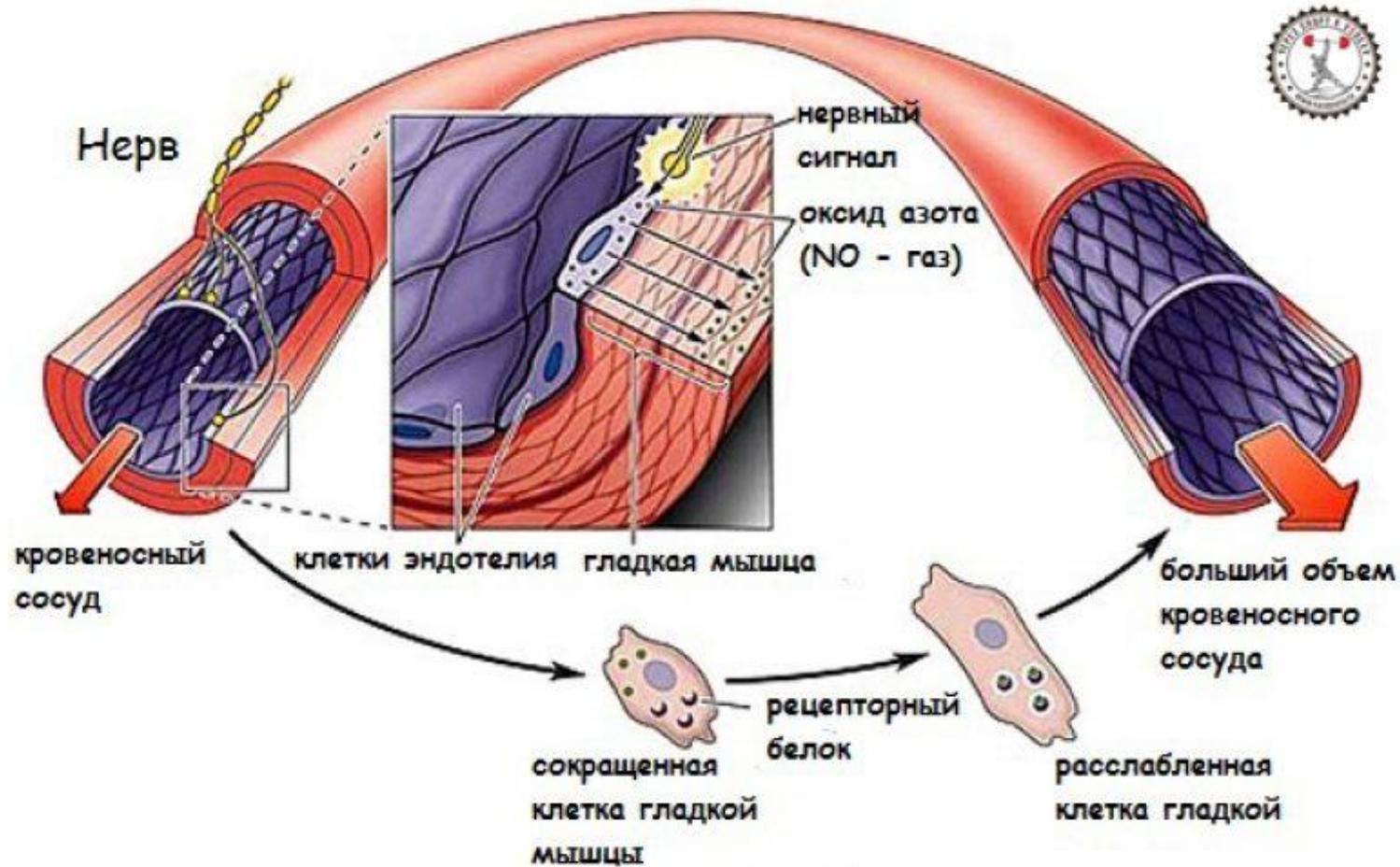
Миокардиопротекция 1

Миокардиальная поддержка за счет:

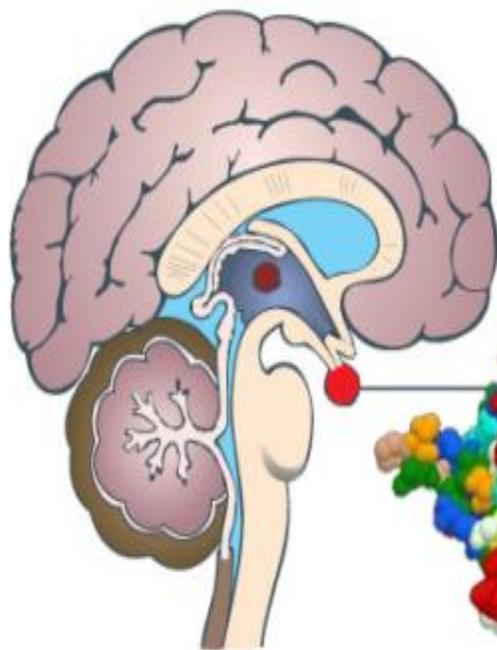
- 1) аргинина,
- 2) комплекса ингибиторов оксидативного стресса,
- 3) цинк-опосредованная модуляция локального иммунного ответа.



L-аргинин – источник оксида азота (расширение сосудов и снижение артериального давления)

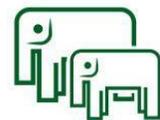


Стимулятор гормона роста



Гормон роста (соматотропин)

- вызывает мышечный рост
- уменьшает жировую прослойку
- ускоряет процессы регенерации
- укрепляет костную и соединительную ткани



Селен как антиоксидант



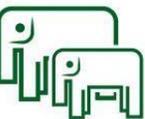
Нутритивная миокардиопротекция

Ц2	L-цитрулин (205 мг), цинк (4 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год
Кардиотон	Селенометионин (25 мкг), L-арнитин (450 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год
Мемотон	Альфа-липоевая кислота (50 мг), коэнзимQ10 (50 мг), L-карнитин (450мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год



Вегетативная защита 1 (бета-аланин)

- натуральная бета-аминокислота, которая управляет вегетативной функцией, воздействует на глицириновые рецепторы гипоталамуса и участвует в синтезе карнозина и пантотеновой кислоты;
- быстрый эффект выражается в снижении возбудимости нервной системы и повышении работоспособности;
- медленный эффект отображается в укреплении стенок сосудов и мышечных тканей, нормализации обменных процессов, укреплении иммунитета, снижении действия свободных радикалов, что позволяет поддерживать уровень физического здоровья и предотвращать развитие синдрома преждевременное старение.



Вегетативная защита 2 (бета-аланин)

- препятствует появлению отечности, способствуя выведению из организма лишней жидкости;
- устраняет сонливость;
- выводит из состояния апатии;
- снимает головную боль;
- нормализует метаболизм и помогает бороться с лишним весом;
- повышает устойчивость организма к стрессам;
- стабилизирует психоэмоциональное состояние, и у женщины перестает быстро меняться настроение;
- в небольшой степени замедляет старение кожи;
- повышает иммунитет.



Бета-аланин как один из регуляторов продукции нейротрансмиттеров

- эндогенные вещества, которые передают импульсы от нейрона к нейрону через синапсы;
- вырабатываются в синаптических везикулах и проходят через синаптическую щель, после чего их принимают рецепторы других синапсов;
- синтезируются из множества простейших прекурсоров, например, из аминокислот, достаточное количество которых поступает с пищей и усваивается посредством небольшого количества биосинтетических процессов;
- описано более ста нейротрансмиттеров.



Классификация нейротрансмиттеров

- аминокислоты: глутамат, аспартат, глицин, D-серин, γ -аминобутановая кислота;
- моноамины: дофамин, норадреналин, эпинефрин (адреналин), гистамин, серотонин;
- Биогенные амины: фенетиламин, N-метилфенетиламин, тирамин, 3-йодотиронамин, октопамин, триптамин и т.д.
- пептиды: соматостатин, вещество P, нормализованная матрица кокаина и амфетамина, опиоидные пептиды
- газотрансмиттеры: окись азота, угарный газ, сульфид водорода
- другие: ацетилхолин, аденозин, анандамид и пр.



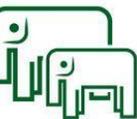
Нутритивная вегетативная защита

Энерготон	Янтарная кислота (550 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год
Бета-аланин	Бета-аланин (500 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год
Мемотон	Альфа-липоевая кислота (50 мг), коэнзимQ10 (50 мг), L-карнитин (450мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год



Иммунореабилитация 1 (цинк)

- активно участвует в регуляции работы нервной системы, улучшает память, купирует депрессию, способствует концентрации внимания, регулирует работу мозжечка;
- цинк повышает иммунитет, увеличивает содержание тимозина и тимина, активирует нейтрофилы и макрофаги, стимулирует продуцирование антител;
- способен регулировать работу половых желез, способен регулировать эстрогензависимые процессы;



Иммунореабилитация 2 (цинк)

- нормализация процесса липидного и углеводного обмена;
- вступает в реакцию с ретинолом, способствуя улучшению зрения, обоняния и вкуса;
- при непосредственном участии цинка происходит заживление ран, рост волос и ногтей;
- стимулирует выработку ферментов, является важным компонентом в процессе синтеза РНК и ДНК;
- усиливает действие антиоксидантов;
- при активном участии цинка происходят процессы кроветворения.



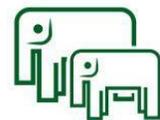
Нутритивная иммунореабилитация

Ц2	L-цитрулин (205 мг), цинк (4 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год
Энерготон	Янтарная кислота (550 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год



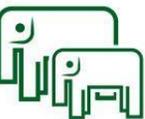


**ЦЕРЕБРУСТИМ КАК ОСНОВА НУТРИТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ**
(источник таурина и гуараны)



Таурин 1

- образуется в организме человека из аминокислоты цистеина;
- в наибольшем количестве содержится в печени и головном мозге;
- в головном мозге является нейромедиаторной аминокислотой, которая тормозит синаптическую передачу, в связи с чем таурин обладает противосудорожной активностью, улучшает энергетические процессы в головном мозге, улучшает метаболизм тканей глазного яблока и сетчатки.

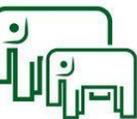


Таурин 2

- при субконъюнктивальном введении - ретинопротектор, противокатарактное действие, улучшение местного метаболизма глаза;
- метаболическое, кардиопротекторное, гепатопротекторное, гипотензивное действие;
- в гиппокампе таурин способствует нейрогенезу, что улучшает память и другие когнитивные способности;
- доказаны радиопротекторные свойства таурина.



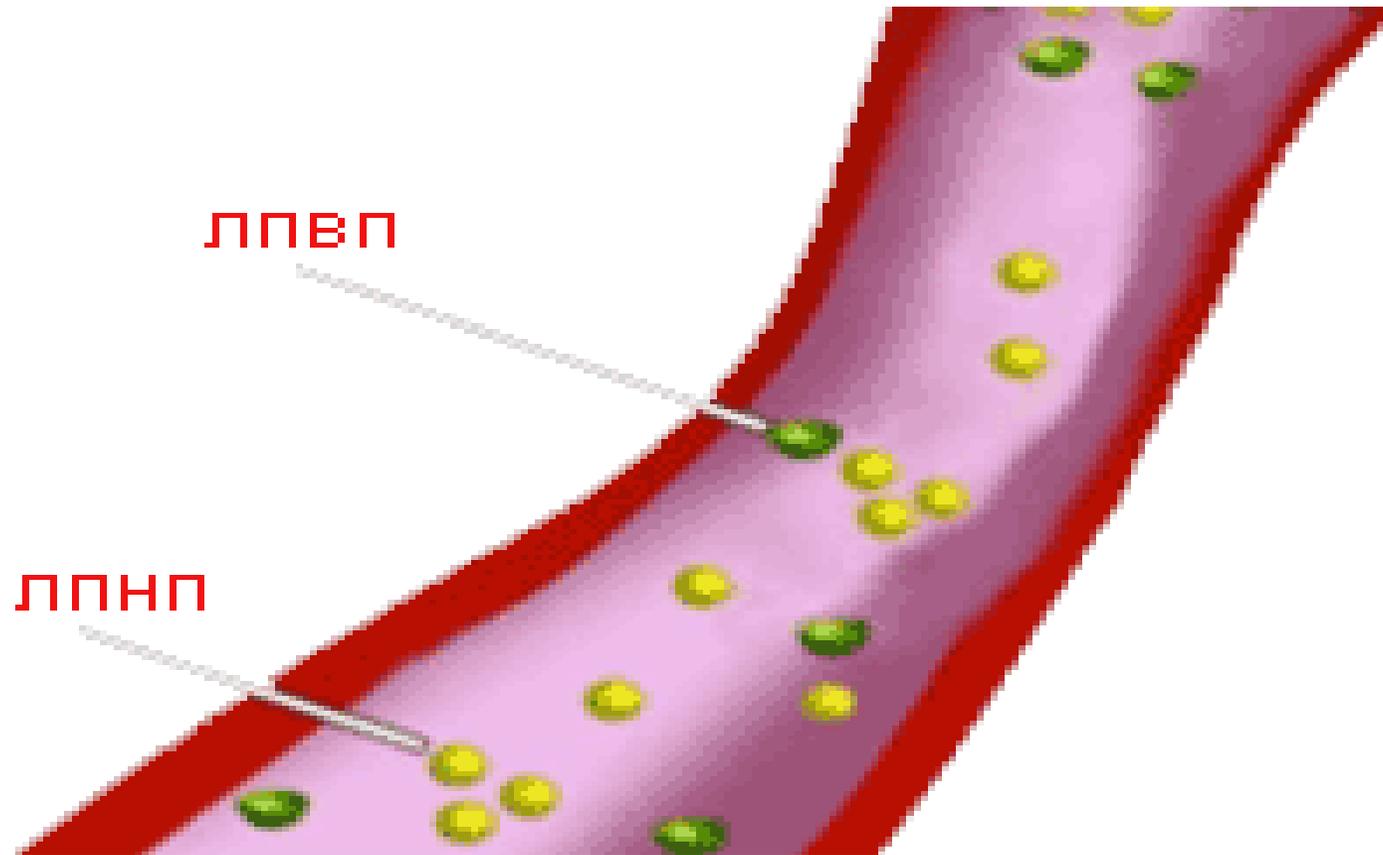
Пост и рестриктивная диета: поступление таурина сокращается на 1/3



Терапия ожирения: увеличение содержания гормона адипонектин на 12%, снижение содержания С-реактивного белка на 25%, улучшение профиля оксидативного стресса



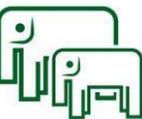
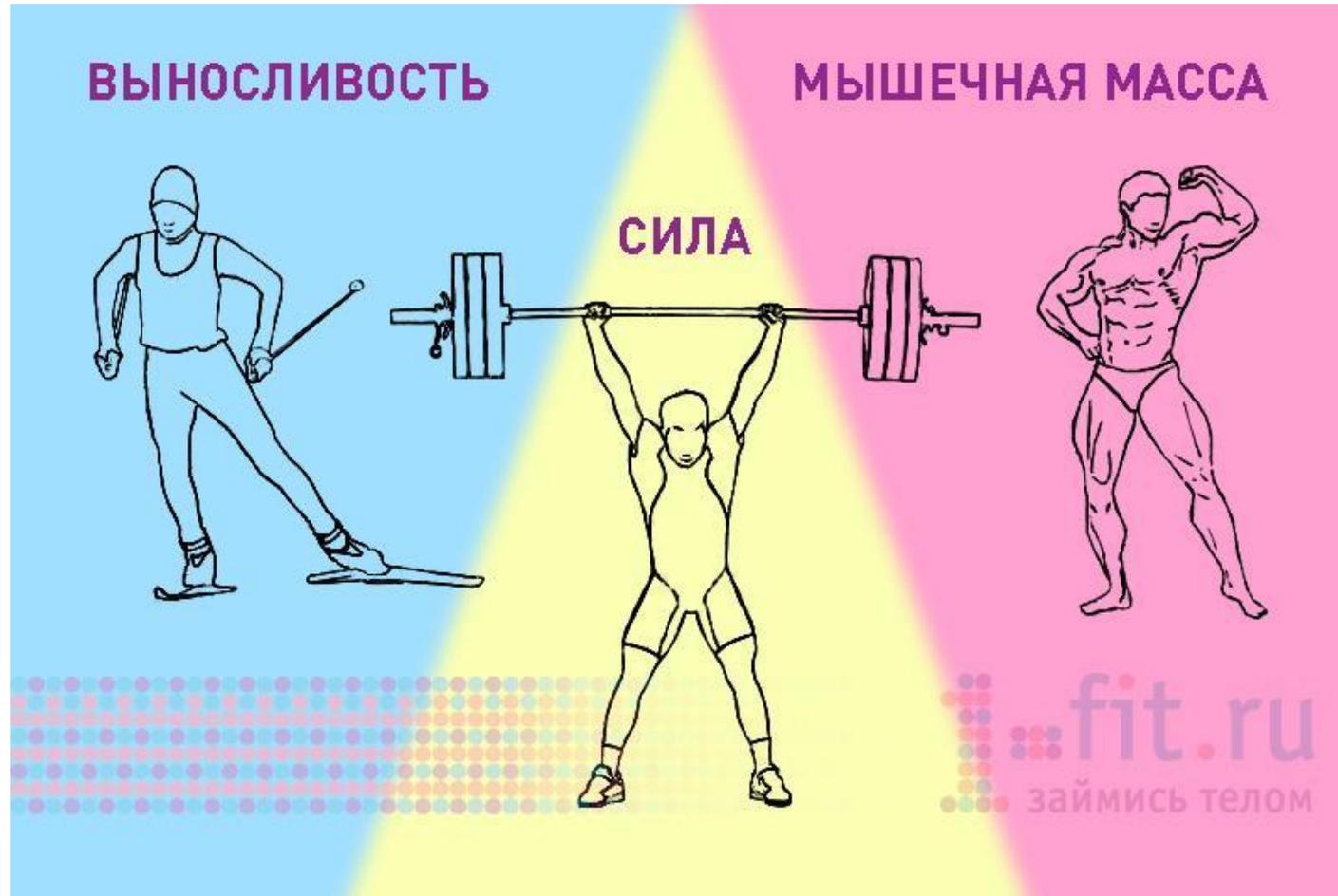
Профилактика ИБС при повышенном содержании липопротеинов низкой плотности



При подготовке к операции: таурин, глутамин, аргинин



Повышает мышечную силу и выносливость, физическую работоспособность

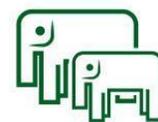


Гуарана

- вьющаяся лиана, которая в природе встречается преимущественно в амазонской части Бразилии и Парагвая;
- содержимое плодов является мощным стимулятором центральной нервной деятельности, так как содержит в два раза больше кофеина, чем кофейные зёрна;
- плод гуараны являющееся источником смол, дубильных веществ, кофеина;
- из семечек гуараны получают пасту, которая добавляется в шоколад и применяется для приготовления напитка, аналогичного кофе.



Плоды гуараны – источник сырья



Показания 1

- синдром хронического информационного истощения;
- профилактика и лечение возрастнo-ситуационной депрессии;
- сопровождение напряженного физического и умственного труда;
- профилактика ишемической болезни сердца при повышенном уровне липопротеинов низкой плотности



Показания 2

- подготовка к хирургическим операциям;
- комплексное лечение ожирения;
- применение как нутрицевтика при рестриктивных диетах, во время поста;
- синдром хронической усталости;
- люди пожилого и старческого возраста;
- при хроническом психоэмоциональном напряжении.



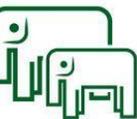
Противопоказания

- индивидуальная непереносимость компонентов;
- беременность;
- кормление грудью;
- бессонница, некорректируемая артериальная гипертензия с высокими цифрами артериального давления;
- открытоугольная глаукома;
- возраст моложе 18 лет.



Способ применения

- по одной капсуле в день, не позднее 17.00, за полчаса до еды, не разжевывая, запивая водой, длительность приема один месяц, три – четыре курса в год;
- в одной капсуле содержатся: таурин - 0,475 г, экстракт гуараны - 0,055 г, капсула желатиновая твердая (содержит краситель E129 0,12 мг);
- пищевая ценность одной капсулы: белки - 0,084 г, углеводы - 0,055 г, жиры - отсутствуют, органические кислоты - 0,475 г;
- энергетическая ценность одной капсулы: 8,3 кДж (2 ккал).



Нутритивная реабилитация при ПТСР

Церебростим	Таурин (0,475 гр), гуарана (0,055 гр)	2 капсулы 1 раз в день 1 месяц, 3 раза в год
Энерготон	Янтарная кислота (550 мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год
Мемотон	Альфа-липоевая кислота (50 мг), коэнзимQ10 (50 мг), L-карнитин (450мг)	1 капсула 2 раза в день 1 месяц, 3 раза в год



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

