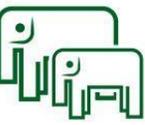


МИМЕТИКИ CALORIC RESTRICTION

А.Н.Ильницкий



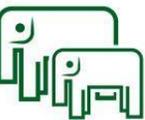
Введение в проблему 1

- ограничение калорийности (CR) оказывает благотворное влияние при ряде заболеваний, включая рак, нейродегенерацию и сердечно-сосудистая патология;
- CR определяется как сокращение потребления калорий (на 30-40% от сокращения) без недоедания, которое было бы результатом снижения потребления основных питательных веществ;
- CR продлевает продолжительность жизни у разных организмов, от беспозвоночных до позвоночных, включая приматов;
- CR задерживает темпы старения сердечно-сосудистой системы и связанные с ним заболевания;
- уменьшает окислительный стресс, воспаление, апоптоз, укорочение теломер и дисфункцию митохондрий;
- у лиц, не страдающих ожирением, CR уменьшает частоту развития метаболического синдрома и других факторов риска.



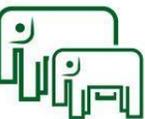
Введение в проблему 2

- эффективный индуктор аутофагии - удаление поврежденных внутриклеточных частей, таких как дисфункциональные органеллы и неправильно свернутые белки;
- аутофагия действует как процесс самозащиты от клеточного стресса;
- физиологическая активация аутофагии во время стресса ограничивает повреждение миокарда;
- благотворное воздействие CR на сердечно-сосудистую систему преимущественно опосредуется активацией аутофагии, хотя для подтверждения этой гипотезы необходимы дополнительные исследования.



Введение в проблему 3

- потенциальное применение CR в клинических условиях ограничено низкой приверженностью пациентов и потенциальными побочными эффектами (инфекции);
- сложно оценить продолжительность диетического режима, достаточную для получения клинически значимого эффекта;
- поиск имитаторов биохимических и функциональных свойства CR;
- пищевые добавки и фармацевтические агенты, не требуют от пациента сокращения потребления пищи;
- благотворное воздействие на сердечно-сосудистую систему в контексте ряда патологических состояний, таких как ремоделирование сердца, ишемическая реперфузия, ускоренное старение сердечно-сосудистой системы, генетические или метаболические кардиомиопатии;
- некоторые из этих полезных эффектов опосредованы активацией аутофагии.



CR и сердечно-сосудистая система

- длительное лечение CR у пожилых крыс показало улучшение диастолической дисфункции и уменьшение фиброза сердца, что коррелировало со снижением уровней липофусцина и β -галактозидазы в сердце (маркеры старения);
- краткосрочный курс CR – улучшение дисфункции миокарда у пожилых мышей, страдающих кардиомиопатией, обратное развитие гипертрофии миокарда и диастолической функции у пожилых мышей;
- у людей долгосрочный курс CR улучшал диастолическую функцию и ослаблял воспаление низкой интенсивности;
- CR уменьшает повреждение миокарда в ответ на стресс;
- длительный курс CR способствует ремоделированию сердца и улучшает сердечную функцию в модели хронического инфаркта миокарда.



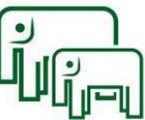
Другие варианты диет

- прерывистое голодание - режим диеты с чередованием циклов голодания и питания;
- продлевает продолжительность жизни от дрожжей до человека, защищает миокард от ишемии - реперфузионного повреждения и ослабляет протеотоксическую кардиомиопатию;
- стимулирует аутофагию и улучшает контроль качества белка;
- «диета, имитирующая голодание» - периодические циклы из 3-5 дней с низким содержанием калорий, низким содержанием белка и высоким содержанием жира;
- повышение продолжительность жизни у мышей, а также снижает артериальное давление и купирует факторы риска, связанные с возрастом у людей.



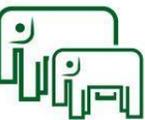
Механизмы эффектов CR

- индукция аутофагии, что полезно из-за ее роли в устранении поврежденных цитоплазматических органелл и белков;
- снижение активности сигнального пути, подобного инсулину/IGF1;
- Модуляция внутриклеточных ключевых датчиков питательных веществ, таких как активированная аденозинмонофосфатом протеинкиназа (АМРК), гистоновая (de)ацетилаза Sirtuin1 (SIRT1) и протеинкиназа В (РКВ, также известная как Akt), которые связаны с благоприятными для здоровья и долголетия эффектами.



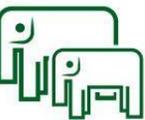
Влияние на фактор роста инсулина - 1

- голодание снижает биодоступность циркулирующего фактора роста инсулина-1 (IGF-1);
- содержание кетоновых тел и инсулиноподобного белка, связывающего фактор роста (IGFBP)-1, увеличивается;
- ингибция механической (ранее называемой “млекопитающей”) мишень пути 1 комплекса рапамицина (mTOR) (mTORC1);
- у мышей с дефицитом гормона роста и путей IGF1 повышенная продолжительность жизни, сниженная возрастная резистентность к инсулину, меньшая частота развития рака;
- люди с мутациями в гене рецептора GH (GHR) проявляли заметную устойчивость к неоплазии и диабету.



Влияние на сиртуины

- модуляция активности SIRT1, повышение уровня никотинамиддинуклеотида (NAD⁺), который представляет собой ключевой маркер питательных веществ, это индуцирует митохондриальную активность, дыхательный метаболизм и реакции на окислительный стресс;
- SIRT1 участвует в CR-опосредованном продлении продолжительности жизни и индукции аутофагии;
- у млекопитающих SIRT1 играет роль в контроле метаболизма инсулина, накоплении жира и метаболизме глюкозы, а также в регулировании ядерного фактора-регулятора провоспаления-kB (NF-kB), который участвует в формировании ожирения.

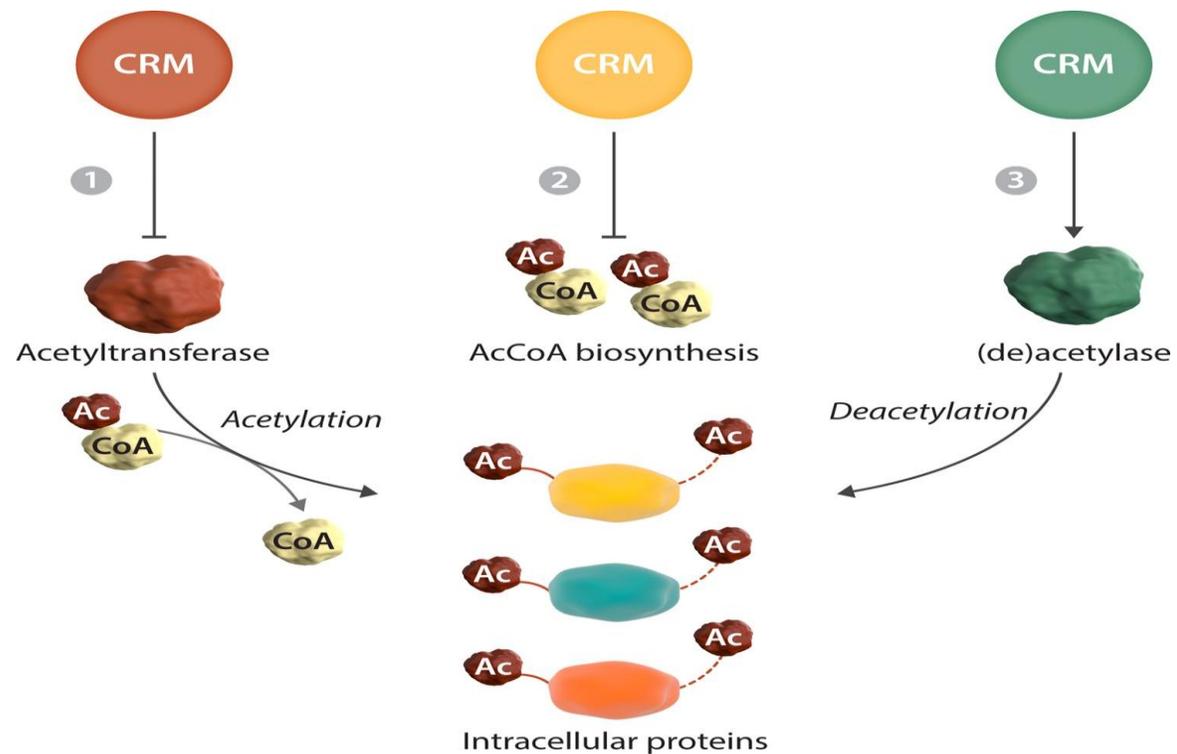


Варианты аутофагии

- образование везикул с двойной мембраной, называемых аутофагосомами, которые поглощают цитоплазматические элементы, которые затем доставляются в лизосомы;
- при аутофагии, опосредованной шапероном (СМА), белки, содержащие специфическую аминокислотную последовательность KFERQ, перевариваются в лизосомах после их связывания с шапероном Hsc70 и их импорта через белковый комплекс, включающий связанный с лизосомой мембранный белок 2A (LAMP2A);
- при микроаутофагии цитоплазматические элементы непосредственно секвестрируются лизосомами.



Потенциальные эффекты миметиков CR

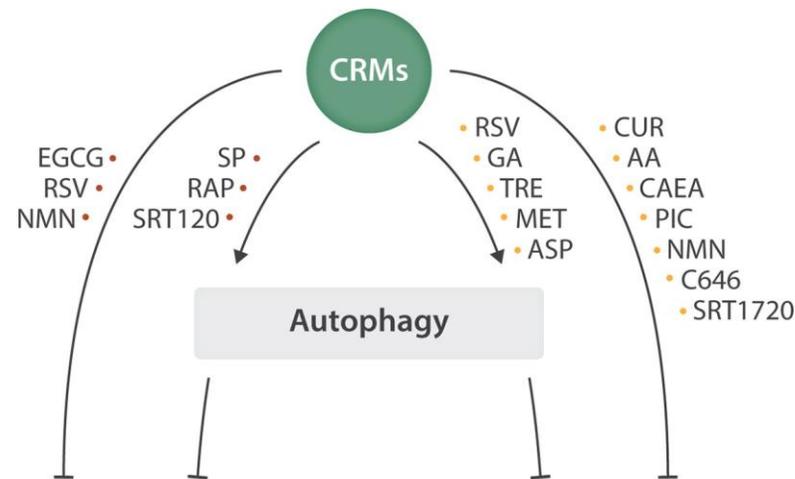


Nutrients depletion

- ↓ Protein acetylation
- ↓ mTORC1
- ↑ Autophagy
- ↑ AMPK



Влияние миметиков CR на состояние аутофагии



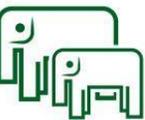
Condition	Cardiac aging	Cardiac hypertrophy
Molecular changes	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrial damage • Apoptosis • Oxidative stress • Inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrial damage • Apoptosis • Telomere shortening • Inflammation
Molecular targets	<ul style="list-style-type: none"> • NAD⁺ • mTOR • AMPK • SIRT1 • FOXO-1 	<ul style="list-style-type: none"> • GATA-4 • GATA-6 • mTOR • AMPK • PTEN • SIRT2 • TGF-β



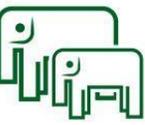
Классификация миметиков CR

- прямые ингибиторы белковых ацетилтрансфераз;
- ингибиторы биосинтеза АсСоА;
- активаторы белковых ацетилаз.

Результат - истощение питательных веществ, что запускает аутофагию, отключает сигнализацию mTORC1, что приводит к снижению темпов старения и сердечно-сосудистой системы, и других органов и тканей.

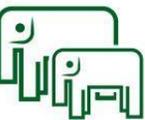


СПЕРМИДИН



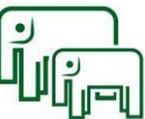
Общая характеристика

- соединение полиамина с химической формулой $C_7H_{19}N_3$;
- первоначально был выделен из спермы;
- спермидинсинтаза (SPDS) катализирует образование спермидина из путресцина, является предшественником других полиаминов, таких как спермин;
- синхронизирует множество биологических процессов (таких как Ca^{2+} , Na^+ , K^+ -АТФаза), поддерживая мембранный потенциал и контролируя внутриклеточный pH и объём;
- аутофагия является основным механизмом на молекулярном уровне, но были найдены доказательства для других механизмов, включая уменьшение воспаления, липидный обмен и регуляцию роста клеток, пролиферации и их гибели;
- был протестирован и исследован на предмет влияния на рост волос, усиливает экспрессию кератинов, связанных с эпителиальными стволовыми клетками K15 и K19, и дозозависимо модулированной активности промотора K15 *in situ*, а также эффективности формирования колоний, пролиферации и экспрессии K15 изолированных человеческих клеток K15-GFP.



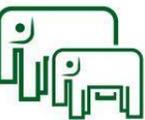
Основные источники

- зародыши пшеницы;
- чёрный рис, манго, зелёный перец;
- японская тыква, грецкие орехи;
- икра лосося и трески, печень угря, говядины, свинины и курицы;
- соя;
- грибы;
- листья апельсина и зелёного чая.

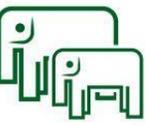


Увеличение потребности

- период роста, беременность;
- восстановление миоцитов после интенсивных физических нагрузок;
- регенерация эритроцитов во время анемии;
- пребывание на высоте;
- некоторые заболевания: ревматическая патология, вирусные гепатиты, экзема, псориаз;
- возраст-ассоциированная патология: синдром старческой астении и первичная саркопения.



КУРКУМИН



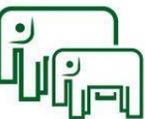
Куркумин 1

- липофилен, проходит через клеточные мембраны, где проявляют различные его эффекты;
- в микроглии уменьшает нейроглиальную и микроглиальную пролиферацию и дифференцировку;
- поскольку хроническая активация микроглии усугубляет образование β -амилоидных бляшек, снижая пролиферацию микроглии, куркумин уменьшает образование β -амилоидных бляшек;
- уменьшает пролиферацию астроцитов, но увеличивает дифференцировку олигодендроцитов и, как таковой, улучшает миелогенез;
- ингибирует агрегацию β -амилоида путем подавления экспрессии BACE (фермент, который расщепляет белок-предшественник амилоида);

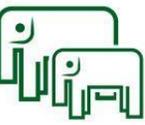


Куркумин 2

- ингибирует отложение амилоида β в клеточных мембранах;
- ингибирует гиперфосфорилирование тау-белка и снижает отложение меди в амилоидных бляшках у людей с болезнью Альцгеймера;
- оказывает быстрое когнитивное воздействие - острое лечение куркумином улучшило когнитивные способности в трех задачах вычитание на 16%;
- обладает естественной низкой биодоступностью, при пероральном приеме он плохо всасывается в плазме либо из-за низкой кишечной абсорбции, либо из-за быстрого метаболизма. Чтобы быть должным образом поглощенным, куркумин должен быть связан с носителем, или он может быть введен в качестве синтетического аналога.

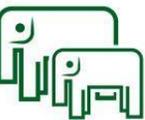


САЛИЦИЛАТЫ



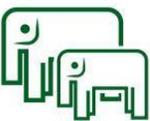
Общая характеристика

- салициловая кислота и салицилаты, а также её сложные эфиры (метилсалицилат) и другие синтетические производные салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота), обладают выраженным противовоспалительным действием;
- фитогормон;
- вызывает повышение температуры в отдельных органах термогенных растений (в частности у некоторых представителей семейства Ароидных) по причине разрыва транспорта электронов в митохондриальной дыхательной цепи;
- активно изучается роль салициловой кислоты в развитии неспецифической реакции на стрессогенные факторы и накопление в клетках активных форм кислорода.



Содержание салицилатов в продуктах питания

Продукт	Салицилаты, мг/100г
Мёд	2,5 - 11,25
Чернослив	6,9
Изюм	5,8 - 7,8
Огурцы, помидоры	6,0
Красная смородина	5,6
Укроп	6,9
Малина, клубника	5,1
Чёрная смородина	3,6

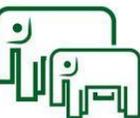


МЕТФОРМИН

Aging-funded Intervention Testing Program

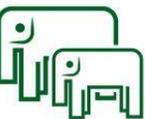
В эксперименте идентифицированы средства, которые могут замедлять развитие или предотвращать возраст-ассоциированные заболевания, включая рак, болезнь Альцгеймера и пр.:

- аспирин,
- рапамицин,
- 17-альфа эстрадиол,
- акарбоза (глюкобай),
- протандин,
- нордигидрогваяретиковая кислота.



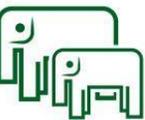
Исследование TAME 1

- 5 лет;
- рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое;
- критерии включения: возраст 65 – 80 лет, скорость ходьбы 0,4 – 1,0 метров/секунду (как основной маркер функциональной способности при старении);
- критерии исключения: деменция, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность; тяжелые соматические заболевания.



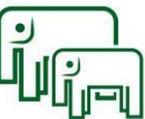
Исследование TAME 2

- первичные контрольные точки: возраст развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта, рака, хронической сердечной недостаточности, умеренное когнитивное снижение/деменция, смерть;
- вторичные и третичные контрольные точки: возраст наступления инвалидности как выраженного функционального снижения, динамика биомаркеров биологического возраста.



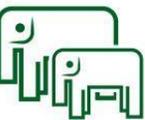
Исследование TAME 3

- показаны плейотропные эффекты препарата, которые оказывают прямое влияние на биологический возраст;
- снижение уровня инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1;
- ингибирование механистической мишени активации рапамицина, митохондриального комплекса 1 электронной транспортной цепи;
- снижение степени повреждения ДНК;
- снижение эндогенной продукции перекисных компонентов;

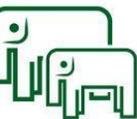


Исследование TAME 4

- снижение количества сосудистых катастроф на 20%, общей летальности на 25%;
- снижение количества случаев рака на 31%, общей летальности на 33%;
- снижение количества случаев когнитивного снижения на 45%, деменции на 24%;
- метформин - расценивается как препарат первого поколения, который способен замедлять скорость биологического старения и отдалять/предупреждать развитие хронических заболеваний, связанных с возрастом.



КВЕРЦЕТИН



Кверцетин 1

- группа флаваноидов;
- содержится в растениях (преимущественно красного, багрового цвета): либисток, лук (особенно красный; в большем количестве — во внешних оболочках), яблоки, перец, чеснок, красный виноград;
- производится из природного сырья путём гидролиза.

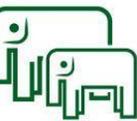


Кверцетин 2

- активирует митохондриальный биогенез, что приводит к увеличению количества митохондрий в клетках мозга, подвергшегося черепно-мозговых травмам;
- является сильным антиоксидантом, ингибирует хроническое иммунное воспаление;
- эффекты кверцетина более выражены при более высоких уровнях оксидативного повреждения или воспаления;
- сочетание кверцетина с противораковым препаратом дазатинибом даёт больший сенолитический эффект по сравнению с отдельным применением дазатиниба.



ВИТАМИН В3

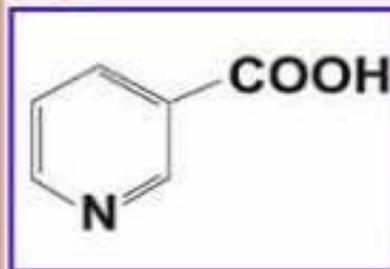




ВИТАМИН

PP

Участвует в синтезе нуклеиновых кислот, аминокислот, регулирует работу органов кроветворения. При недостатке - пеллагра (поражение кожи, дерматит, диарея, бессонница, депрессия)



ИЗУЧЕНИЕ



Содержится
в
свинине, рыбе,
арахисе, помидорах,
петрушке,
шиповнике,
мяте



В каких продуктах содержится витамин В3

Указано примерное содержание в 100 гр продукта:

Дрожжи пивные
сухие



36,1 мг

Арахис



16,2 мг

Печень



свинина 11,8,
говяжья 8,9 мг

Треска сушеная



7,5 мг

Индейка



темное мясо 6,8 мг;
белое мясо 3,34 мг

Белый гриб



5 мг

Шампиньоны



4,7 мг

Кунжут



4,5 мг

Гречневая крупа



4,18 мг

Миндаль



4 мг

Кедровый орех



1,64 мг

Картофель



печеный 3,2 мг

Курага



2,6 мг

Фасоль



2,1 мг

Зеленый горошек



1,9 мг

Чечевица



1,8 мг

Чернослив



1,5 мг

Фисташки



1,3 мг

Яйцо куриное



1,2 мг

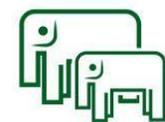
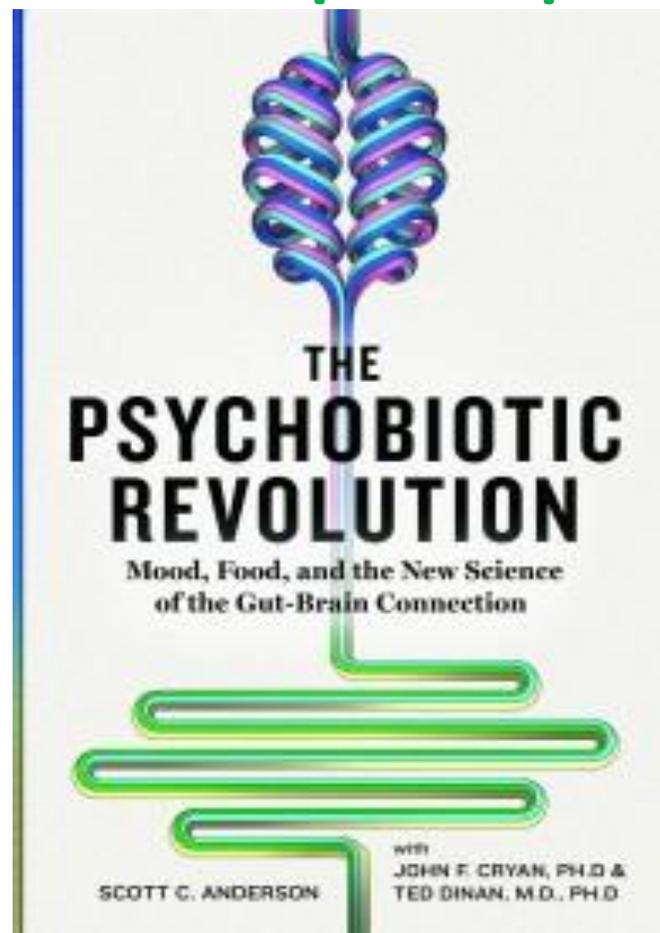
Брюссельская
капуста



0,7 мг

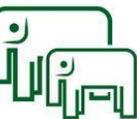


CR и микробиота: не все можно достичь препаратами



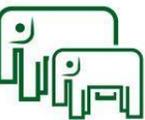
Кратко о микробиоте

- микробиота кишечника человека состоит из 10^{14} бактерий, вирусов, грибов, простейших и архей, генофонд которых в 150 раз больше, чем у хозяина, а вес составляет от 175 г до 1,5 кг;
- симбиотические отношения с хозяином, в результате чего индивидуальные экологические и генетические факторы хозяина формируют состав микробиоты, в то время как физиология хозяина подвергается влиянию и адаптируется к присутствию микробиоты;
- у здоровых людей микробиом кишечника обычно включает от 1100 до 2000 бактериальных таксонов.



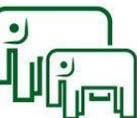
Долгожителство и микробиота 1

- изменения в составе микробиоты кишечника способствуют развитию хронического воспаления и анаболической резистентности, что в конечном итоге обуславливает уменьшение размера мышц лица, нарушение их функции, формированию морщин;
- возрастная дисфункция барьерной функции слизистой оболочки кишечника играет центральную роль;
- попадание продуктов жизнедеятельности микроорганизмов в системный кровоток, что приводит к активации воспалительного ответа и индуцированию дисрегуляции иммунной системы.



Долгожителство и микробиота 2

- сравнили состав фекальной микробиоты группы из 24 человек с чрезмерным потреблением алкоголя и 18 контрольными группами, рассматривая пищевой статус и силу кисти;
- чрезмерное потребление алкоголя было ассоциировано с более низкой силой кисти;
- более высокое содержание протеобактерий, Sutterella, Clostridium и Holdemania и более низкое относительное содержание Фекалибактерий;
- изменения микробиоты кишечника, вероятно, определялись потреблением алкоголя и некачественным питанием;
- микробиота оказывать некоторое влияние на состояние мышц и кожи.



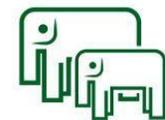
Возрастная динамика: детство

- состав микробиоты кишечника формируется в раннем детском возрасте в зависимости от географических факторов, типа родов, грудного вскармливания, возраста отлучения от груди, воздействия антибиотиков и режима питания;
- к трехлетнему возрасту микробиота кишечника достигает своего зрелого состава, который поддерживается относительно стабильным в течение всей жизни;
- здоровая взрослая кишечная микробиота включает бактерии, принадлежащие к 10 основным типам;
- два основных типа - Bacteroidetes и Firmicutes, которые составляют 99% от видов микроорганизмов.



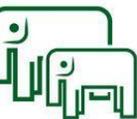
Возрастная динамика: возраст

- после 65 лет жизнестойкость кишечной микробиоты обычно снижается, так как общий состав становится более уязвимым к изменениям образа жизни, медикаментозному лечению, такому как антибиотики, и болезням;
- снижается видовое богатство (т. е. количество таксонов, которые метагеномные анализы способны идентифицировать в образцах фекалий) и усиливается межиндивидуальная изменчивость;
- в ирландском популяционном исследовании Claesson et al. (2018) показано, что биологическое разнообразие кишечной микробиоты обратно коррелирует с физической функцией и институционализацией пожилых людей.



Микробиота долгожителей

- изучение состава фекальной микробиоты здоровых долгожителей;
- в состав их основной микробиоты входит широкое представительство таксонов, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eggerthella*, *Anaerotruncus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia* и *Butyrivibrio*, обладающих благоприятной метаболической активностью;
- выработка короткоцепочечных жирных кислот, которая которые регулируют чувствительность к инсулину, модулируют воспаление и стимулируют анаболизм;
- эти бактерии были предложены в качестве микробных биомаркеров здорового, активного старения.



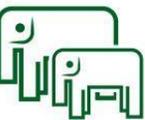
Микробиота и синдром старческой астении

- в группе из 728 близнецов женского пола (средний возраст 63 года, диапазон 42-86 лет) Джексон и др. (2014) обнаружили обратную корреляцию между индексом синдрома старческой астении и альфа-разнообразием кишечного микробиома;
- *Faecalibacterium prausnitzii* - обратная корреляцию с синдромом старческой астении;
- *Eubacterium dolichum* и *Eggerthella lenta* – сильная прямая корреляция.



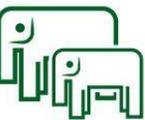
Ограничение потребления калорий

- микробиота принимает участие в снижении веса под влиянием диет с ограничением калорий;
- значительное увеличение содержания *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*;
- увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroides (F/B), что носит саногенный характер;
- усиливается пропионогенез, снижается продукция бутиратов и ацетогенез.



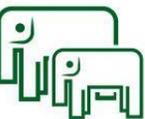
Метформин

- первый препарат, который обладает прямым влиянием на биологический возраст человека – возможный родоначальник новой группы;
- влияет на жизнедеятельность *E.coli*, модулируя обмен фолата и метионина;
- увеличивает разнообразие *E.coli* и *Lactobacillus*;
- увеличивает соотношение Firmicutes/Bacteroides (F/B).



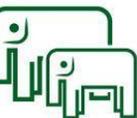
Рапамицин

- сенолитик;
- нормализация микробиоты полости рта со сдвигом в более «молодую» сторону;
- увеличивает содержание сегментированных филаментных бактерий;
- не влияет на соотношение Firmicutes/Bacteroides (F/B);
- у мышей – сдвиг микробиоты в сторону изменений, отмеченных в экспериментах с обильной жировой диетой.



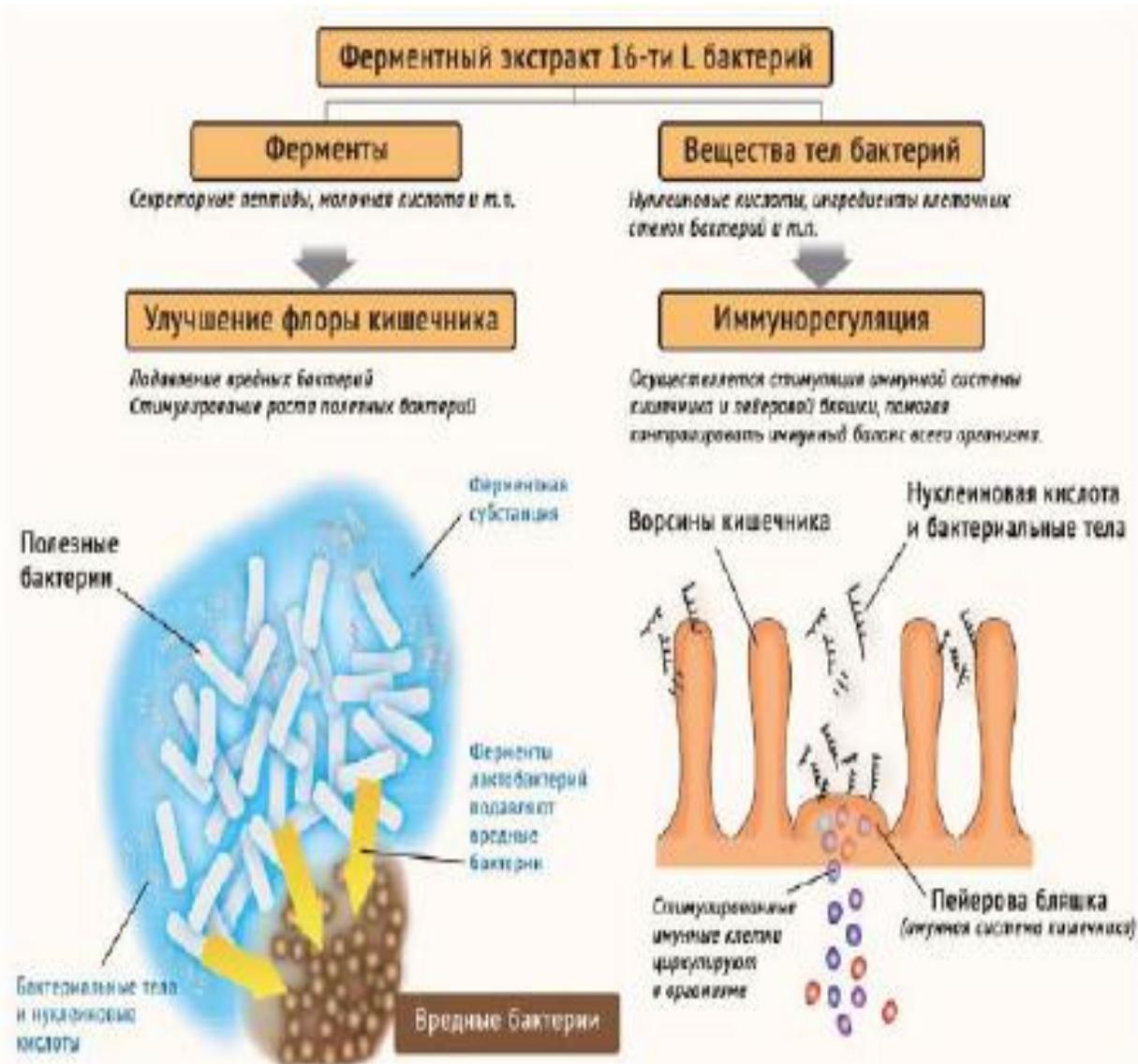
Ресвератрол

- геропротектор (в эксперименте);
- у мышей способствует обратному развитию отрицательных изменений микробиоты, которые были отмечены в эксперименте с обильной жировой диетой;
- не влияем на соотношение Firmicutes/Bacteroides (F/B).



Биорегулятор метабиотик Дайго

1. Не является пробиотиком или пребиотиком
2. Содержит смесь пептидов – биорегуляторов, экстрагированных из бактериальных клеток 16 штаммов физиологических лактобактерий, колонизирующих кишечник здорового человека



Динамика нейроиммуноэндокринного статуса (пг/мл): укрепление анаболической резистентности

Показатели	Исследуемые пациенты (n=62)	
	До применения препарата	Через 3 месяца
IL-1	278,4 \pm 1,3	233,1 \pm 1,1*
IL-2	79,1 \pm 0,8	66,1 \pm 0,6*
IL-6	1,7 \pm 0,01	1,2 \pm 0,01
TNF- α	123,1 \pm 1,1	101,6 \pm 1,0*
IL-4	3,3 \pm 0,01	8,1 \pm 0,01*
IL-10	1,4 \pm 0,01	3,8 \pm 0,01*

*p<0,05 между показателями до применения препарата и через 3 месяца после применения препарата.



Параметры прооксидантного и антиоксидантного статуса: укрепление анаболической резистентности 2

Показатель	Исследуемые пациенты (n=62)	
	До применения препарата	Через 3 месяца применения препарата
Общая антиокислительная активность, УЕ/мл	179,1±1,1	377,3±1,3*
Антирадикальная активность, мкМ	688,4±1,4	898,1±1,8*
Активность общей супероксиддисмутазы сыворотки, УЕ/мл	31,4±0,5	56,9±0,7*
Активность глутатионпероксидазы, мМ GSH/мг б. мин	3,48±0,01	7,17±0,01*
Содержание продуктов спонтанного перекисного окисления липидов:		
Первичные (конъюгированные гидроперекиси), мкМ/л	4,98±0,01	2,98±0,01*
Конечные (Шиффовы основания), УЕ/л	379,7±1,3	221,6±1,1*
Содержание общего белка, г/л	77,3±0,7	62,1±0,7*

*p<0,05 между показателями до применения препарата и через 3 месяца после применения препарата



Динамика субъективного общего благополучия по данным визуальной аналоговой шкалы

Показатели	Исследуемые пациенты (n=62)	
	До применения препарата	Через 3 месяца применения препарата
Самооценка физической активности	66,1 ± 0,6	75,3 ± 0,9*
Самооценка энергичности	72,1 ± 0,8	86,4 ± 1,0*
Самооценка общего самочувствия и благополучия	72,3 ± 0,8	89,1 ± 1,0*

* $p < 0,05$ между показателями до применения препарата и через 3 месяца после применения препарата



Качество жизни SF - 36

Шкалы	Исследуемые пациенты (n=62)	
	До применения препарата	Через 3 месяца после применения препарата
1. Physical Functioning — PF	58,5 ± 1,2	73,7 ± 5,1*
2. Role-Physical Functioning — RP	64,3 ± 1,3	78,1 ± 1,3*
3. Bodily pain — BP	80,0 ± 1,3	89,7 ± 1,3
4. General Health — GH	49,5 ± 1,1	74,4 ± 1,4*
5. Vitality — VT	58,3 ± 1,1	79,5 ± 1,5*
6. Social Functioning — SF	49,3 ± 1,1	69,7 ± 1,4*
7. Role-Emotional — RE	47,1 ± 1,1	78,4 ± 1,5*
8. Mental Health — MH	55,1 ± 1,1	79,3 ± 1,5*
Физический компонент здоровья	63,1 ± 1,1	79,0 ± 1,5*
Психологический компонент здоровья	52,5 ± 1,1	76,7 ± 1,5*
ВАШ- визуально-аналоговая шкала (мм)	52,3 ± 1,1	75,6 ± 1,5*



«Дайго» – экстракт брожения молочнокислых бактерий



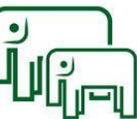
Препарат удобен в применении:

- Принимается внутрь, независимо от еды, по 5-10 мл, его необходимо растворять в 50-100 мл воды.
 - Рекомендуемая доза для приема с целью профилактики возрастной патологии принимать 1-2 раза в день. в том случае, если у пациента существует возрастная патология, то с лечебной целью он принимается в комплексном лечении 2-3 раза в день.
 - 1 способ: разбавить в стакане воды нужное количество Daigo и выпить утром натощак;
 - 2 способ: развести нужное количество в бутылке и растянуть прием на весь день.
- Курс приема препарата **1 месяц** ,
- на протяжении года рекомендуем принимать 2-3 курса.
 - **Не имеет противопоказаний!**



Перспективы: гендерные аспекты

- в начале пубертатного периода отмечается расхождение в состоянии микробиоты у юношей и девушек;
- у женщин более высокий уровень соотношения Firmicutes/Bacteroides (F/B), что вероятно является одним из объяснений большей продолжительности жизни;
- более высокие уровни Proteobacteria, Veillonella and Blautia;
- «эстроболом» – возможности микробиоты принимать участие в метаболизации эстрогенов.



Заключение 1

- миметики СМ являются потенциально полезными терапевтическими агентами в сердечно-сосудистой медицине;
- сохраняются ли положительные эффекты CR при потере функции аутофагии;
- способствует ли потеря веса или улучшение обмена веществ благотворному влиянию миметиков CR на сердечно-сосудистую систему;
- спермидин и ресвератрол оказывают защитное сердечно-сосудистое действие независимо от потери веса, поскольку после добавления этих соединений в доклинические исследования терапии патологии сердечно-сосудистой системы не наблюдалось снижения массы тела;
- улучшение обмена веществ может способствовать благоприятному сердечно-сосудистому эффекту кверцетина.



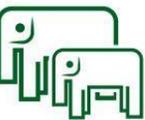
Заключение 2

- важно разработать улучшенную классификацию и определение миметиков CR;
- оценка способности миметиков CR способствовать обратному развитию сердечно-сосудистых заболеваний;
- оценка влияния миметиков CR на пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- в многоцентровом исследовании CALERIE (комплексная оценка долгосрочных последствий снижения потребления калорий) изучалось влияние CR на людей с избыточным весом и с нормальным весом - снижение окислительного стресса, улучшение липидного состава плазмы и чувствительности к инсулину, а также снижение факторов сердечно-метаболического риска;
- CR способствует снижению сердечно-сосудистых факторов риска как у лиц с ожирением, так и у здоровых лиц, не страдающих ожирением;
- значительное улучшение кардиометаболических показателей сохраняется даже после 1 года CR;
- масса тела опосредует только 11% эффектов CR на продолжительность жизни.



Заключение 3

- клинические испытания показывают различные результаты - ресвератрол улучшает сердечно-сосудистое состояние в одних клинических условиях, но не в других (низкая биодоступность);
- установление правильной дозы и графика введения в зависимости от биодоступности при пероральном приеме, распределения в тканях и выведения. В случае ресвератрола сообщалось о биодоступности <1%;
- увеличение дозы для получения большего эффекта может привести к токсическим эффектам;
- сочетание различных миметиков CR, вызывающих синергические эффекты, может решить проблему чрезмерных доз.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

