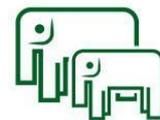


# НЕУЯЗВИМЫЕ. ВОЗРАСТНАЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ

А.Н.Ильницкий



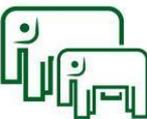
# Что такое здоровье?



# Математика

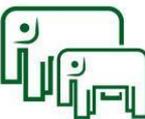
## здоровья и долголетия

- 1). Индекс массы тела менее (равно)  $25 \text{ кг/м}^2$ ;
- 2). Уровень холестерина в сыворотке крови менее (равно)  $200 \text{ мл/дл}$ ;
- 3). Отсутствие сахарного диабета или уровень глюкозы в сыворотке крови  $4,1\text{--}5,9 \text{ ммоль/л}$ ;
- 4). Уровень артериального давления менее  $140/90 \text{ мм.рт.ст.}$
- 5). Частота сердечных сокращений –  $60\text{--}90$  ударов в 1 минуту



# Математика успешного старения

- после 65 лет;
- основа – хорошая функциональность;
- тест «встань со стула и иди» – до 14 секунд;
- мышечная сила кисти, определенная динамометрически - более 16 кг для женщин и более 27 кг для мужчин.

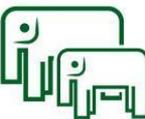


# Новое в медицине: устойчивость (возрастная жизнеспособность)



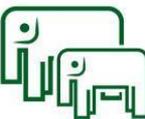
# Устойчивость (возрастная жизнеспособность)

- положительная установка на жизнедеятельность;
- проблемы (выход на пенсию, одиночество, уход из жизни близких людей и пр.) служат основой не для развития повышенной уязвимости (синдром старческой астении), но работают на адаптацию, формирование целей и смыслов старшего возраста.



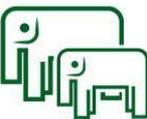
# Возрастная жизнеспособность 1

- био-психо-социальный феномен у людей разных возрастных групп;
- возможность мобилизации ресурсов человека при воздействии неблагоприятных факторов внутренней или внешней среды;



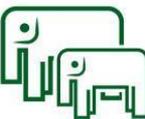
# Возрастная жизнеспособность 2

- впервые термин возрастная жизнеспособность был применен в литературе по психопатологии и был связан с такими понятиями как возможность позитивной психологии, развития личности, активации внутренних психологических резервов при воздействии неблагоприятной жизненной стрессовой ситуации;
- возможность поддержания физического и психического здоровья перед лицом серьезных жизненных невзгод.



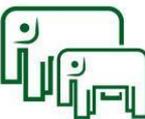
# Биология возрастной жизнеспособности (устойчивости)

- генетические и эпигенетические влияния;
- функционирование оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников;
- нейрохимические особенности функционирования организма (нейротрансмиттеры, нейропептиды, гормоны);
- статус хронического иммунного воспаления и оксидативный статус;
- состояние микробиоты кишечника;
- иммунный статус.



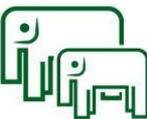
# Генетика

- ряд ключевых генов, например, SLC6A4, COMT, BDNF, FKBP5 и прочие ассоциированы с формированием возрастной жизнеспособности;
- ген SLC6A4 обуславливает экспрессию рецепторов к серотонину, что обуславливает формирование благоприятного типа поведения за счет более высокой возрастной жизнеспособности.



# Ось гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников 1

- повышение содержания и активности кортикотропин-релизинг фактора приводит к снижению когнитивных способностей, развитию предрасположенности к сердечно-сосудистым, психическим заболеваниям, иммунным и метаболическим нарушениям;
- психологическая поддержка и регулирование эмоционального фона способствовало нормализации уровня кортизола, а значит и купированию биологических проявлений хронического стресса.



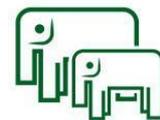
# Ось гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников 2

- показателем активности оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников является кортизол, повышение его уровня свидетельствует о наличии хронического стресса;
- наиболее высокий уровень кортизола отмечается в 8.30 утра, затем в течение дня его уровень снижается, а минимальные значения регистрируются за несколько часов до сна;
- при неблагоприятном профиле поведения уровень кортизола увеличивается, при этом, чем выше степень ограничения подвижности, тем выше базальный уровень этого гормона.

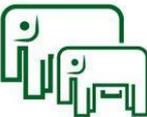
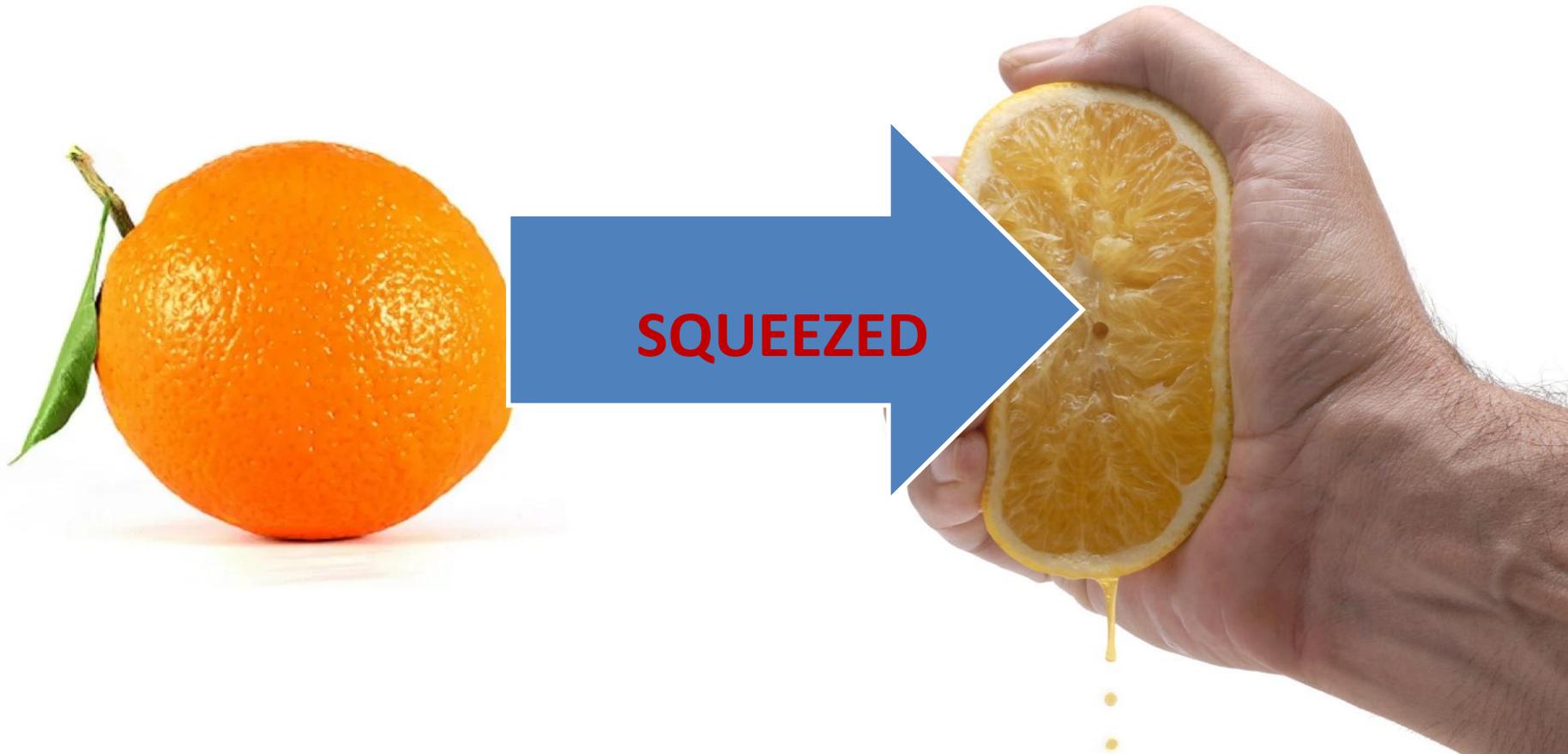


# Синдром хронического информационного истощения

*Синдром хронического информационного истощения* (squeezed-синдром, от англ. «squeezed» – «выжатый, предельно усталый») является совокупностью психоэмоциональных, соматических и поведенческих проявлений длительного постоянного перенапряжения, которое сопровождается контактом с электронными устройствами на работе или в быту.

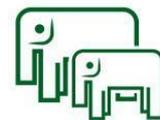


# СИНДРОМ ВЫЖАТОГО АПЕЛЬСИНА



# Причины

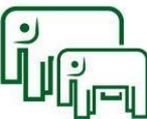
- постоянный контакт с электронными устройствами;
- формирование зависимости, в частности, от общения в социальных сетях;
- психоэмоциональное напряжение, обусловленное необходимостью постоянного реагирования на виртуальную информацию;
- влияние фрагментарной информации средств массовой информации (время «постправды»), что приводит к психологической дезадаптации и «болезни современного мира»;
- гиподинамия, нарушения вегетативной регуляции; вынужденная поза при пользовании электронными устройствами с формированием патологических изменений со стороны позвоночника и периферической нервной системы.



# Критерии диагностики SQUEEZED-синдрома

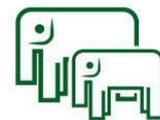
## Основные:

- 1. Наличие экспозиции squeezed-среды на протяжении более 6 месяцев;
- 2. Отсутствие соматических и нервно-психических заболеваний в стадии обострения/декомпенсации, онкологической патологии.

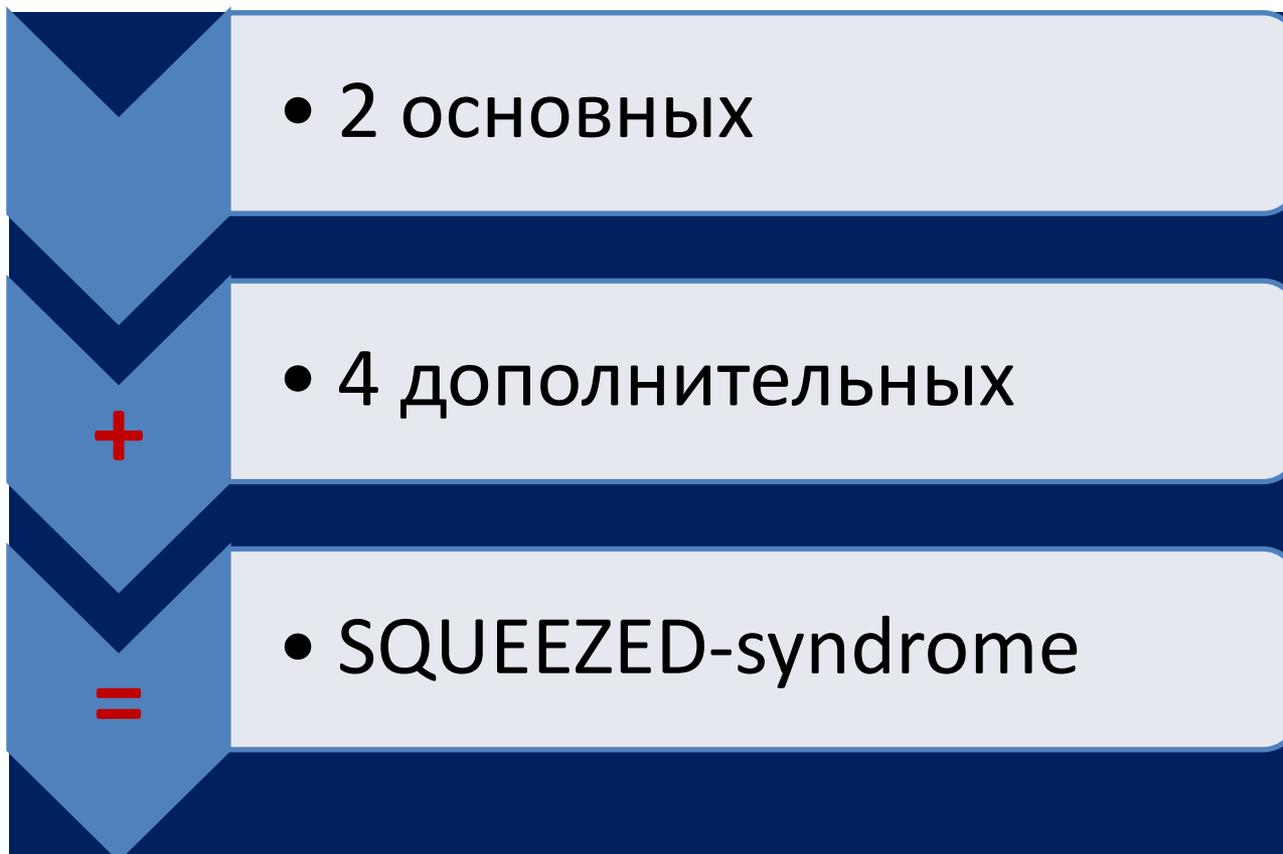


## Дополнительные:

- 1. Головные боли напряжения.
- 2. Головокружение.
- 3. Повышенная истощаемость при обычных нагрузках.
- 4. Транзиторная или стойкая артериальная гипертензия.
- 5. Кардиалгии.
- 6. Снижение способности концентрировать внимание.
- 7. Избыточная масса тела или ожирение.
- 8. Вертеброгенные боли.
- 9. Парестезии в дистальных отделах верхних или нижних конечностей.
- 10. Нарушения стула.
- 11. Снижение физической работоспособности.
- 12. Ощущение «выжатого лимона», которое не проходит при обычном отдыхе.
- 13. Объем умеренных аэробных физических нагрузок менее 150 минут в неделю.
- 14. Артериальная гипотензия.



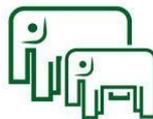
# Критерии диагностики SQEEZED-синдрома



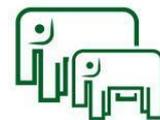
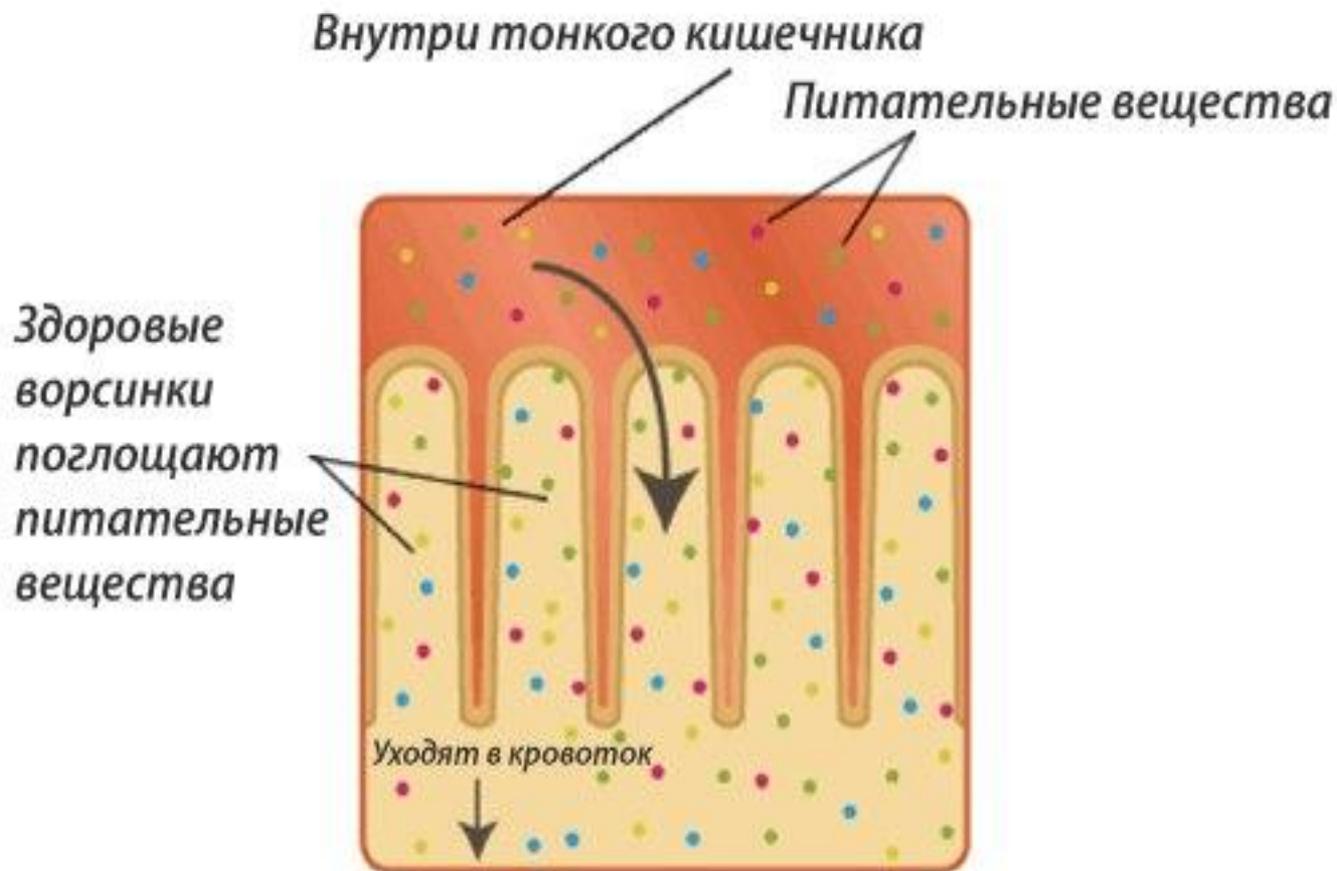
# Новое в pro-age медицине

Клеточные хроноблакторы:

- общего действия,
- таргетные



# Устранение конкуренции при всасывании: биологический смысл нутрицевтиков



# Нейрохимические особенности

- нейротрофины – белки, принимающие участие в формировании межнейронных взаимодействий и сетей головного мозга;
- мозговой нейротрофический фактор BDNF - дифференцировка и поддержание активности нейронов, формирование синаптической пластичности, то есть защите межнейронных связей от отрицательного воздействия оксидативного стресса, метаболических и экзотоксических влияний;
- снижение активности мозгового нейротрофического фактора BDNF - нарушение качества межнейронных связей, что сопровождается развитием когнитивного дефицита и снижением уровня адаптации центральной нервной системы к стрессовым воздействиям;
- системы серотонина, адреналина и норадреналина, дофамина.



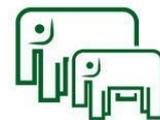
# Хроническое иммунное воспаление: цитокиновая гипотеза депрессии 1

- провоспалительные цитокины способны достигать центральной нервной системы и в ответ на общие стрессовые воздействия инициировать в ней патологические процессы;
- стимуляция блуждающего нерва и влияние на регуляторные центры ствола головного мозга, а также при прямом проникновении через гематоэнцефалический барьер;
- в ответ на стресс развивается хроническое иммунное воспаление в ткани головного мозга;



# Хроническое иммунное воспаление: цитокиновая гипотеза депрессии 2

- по мере увеличения возраста изменяется реакция микроглии на циркулирующие провоспалительные цитокины, она становится гиперактивной в плане стимуляции локальных церебральных иммунных клеток и обладает прямым отрицательным влиянием на нейроногенез;
- в совокупности эти факторы приводят к снижению возрастной жизнеспособности, повышению риска развития нейродегенеративных заболеваний головного мозга, прежде всего болезни Альцгеймера.

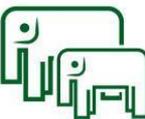


# Оксидативный стресс

- дисбаланс между активными формами кислорода и антиоксидантами, что приводит к необратимому повреждению протеинов, липидов и углеводов;
- повышение проницаемости для циркулирующих активных агентов кислорода в системе гематоэнцефалического барьера, а ткань головного мозга обладает высокой чувствительностью к оксидативным повреждениям, что способствует формированию астенического синдрома и снижению сопротивляемости к стрессу;
- новые препараты, которые приводят к снижению выраженности оксидативного стресса в ткани головного мозга, что способствует повышению уровня возрастной жизнеспособности (Мемотон).

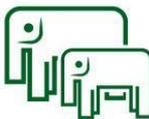


**Вспомните математику долголетия!**



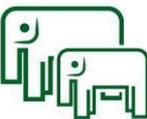
# Микробиота кишечника 1

- сложная экосистема организма человека, нарушение которой является фактором формирования неблагоприятного профиля старения;
- при неблагоприятном профиле старения - снижение количества и разнообразности нормальной микрофлоры, увеличивается проницаемость кишечной стенки, происходит изменение уровня функциональной двигательной активности кишечника, активируются процессы иммунного воспаления, происходит ослабление иммунитета, что в свою очередь приводит к увеличению предрасположенности к развитию возраст-ассоциированных заболеваний;

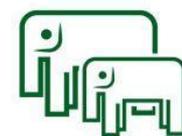
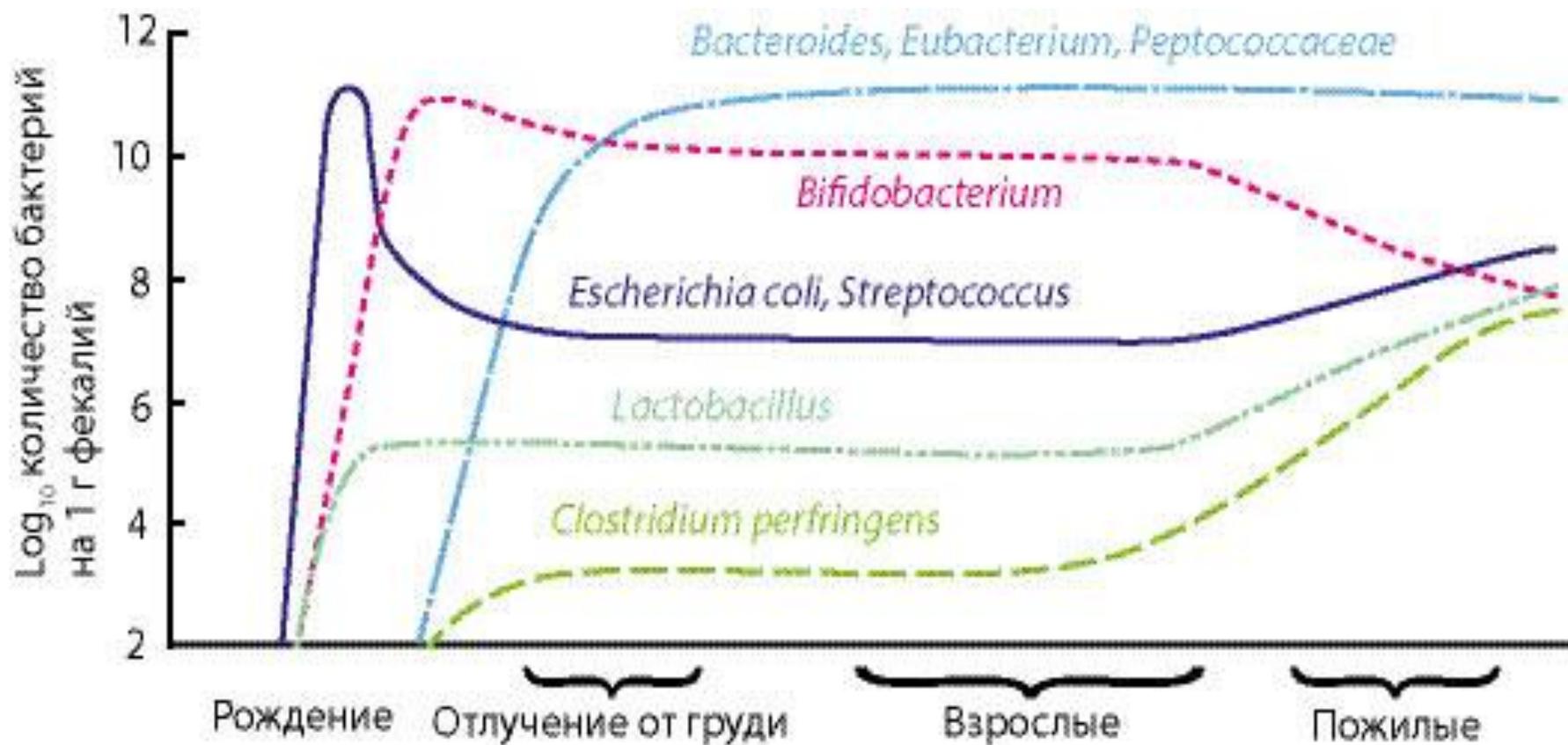


# Микробиота кишечника 2

- активация нейронных афферентных цепей головного мозга, мукозальных иммунных ответов, активной продукции метаболитов, которые непосредственно влияют на состояние и активность центральной нервной системы;
- стимуляция синтеза микробиотой кишечника короткоцепочечных жирных кислот, которые обладают противовоспалительной и противовоспалительной активностью.

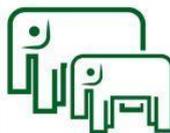


# Возрастные изменения микробиоты

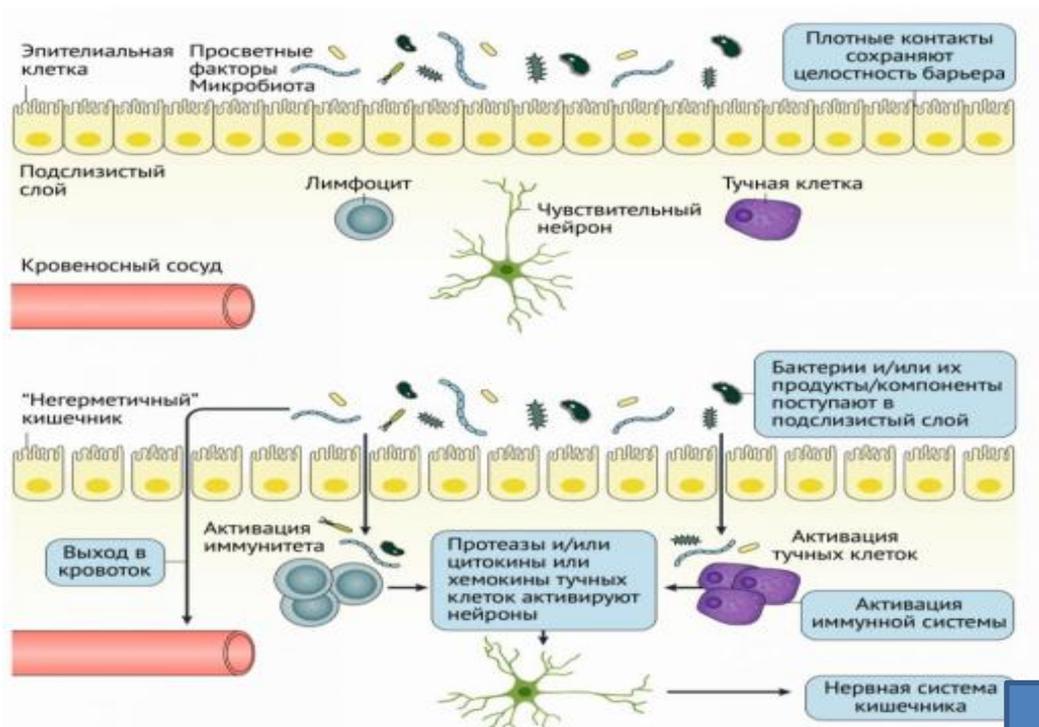


# Кишечная микробиота и гормонально-метаболический гомеостаз

Общий вес кишечной микробиоты у человека-примерно 3 кг (Human Microbiome Project, или HMP) («Микробиом человека»), в ЖКТ идентифицировано более 5000 видов микробов, при этом 90% из них не культивируемы в лабораторных условиях).



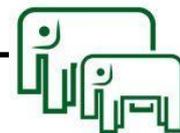
# Гипотеза негерметичности кишечника



- Активация иммунной системы
- Метаболическая эндотоксемия
- Хроническое субклиническое воспаление
- Инсулинорезистентность
- Ожирение
- Синдром хронической усталости
- Синдром хронического информационного истощения

Системные нейроэндокринные нарушения

Хронические заболевания



# Ключевые патофизиологические системные таргеты микроэкологических нарушений кишечника

## Костно-мышечная ткань

Энергетический метаболизм,  
Синтез мышечных белков,  
Остеопороз,  
Саркопения

**Кишечник**  
Нейро-иммунный метаболизм,  
цитокинемия,  
Онкология

## Печень

Жировой гепатоз, накопление  
токсинов

## Мозг

Депрессия,  
Нейродегенерация,  
Нарушение поведения,  
Аутизм

**Кардиоваскулярные  
заболевания**  
Эндоваскулярная  
дисфункция

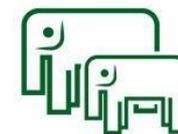
## Жировая ткань

Цитокины,  
Инсулинорезистентность,  
Сахарный диабет

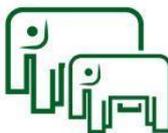


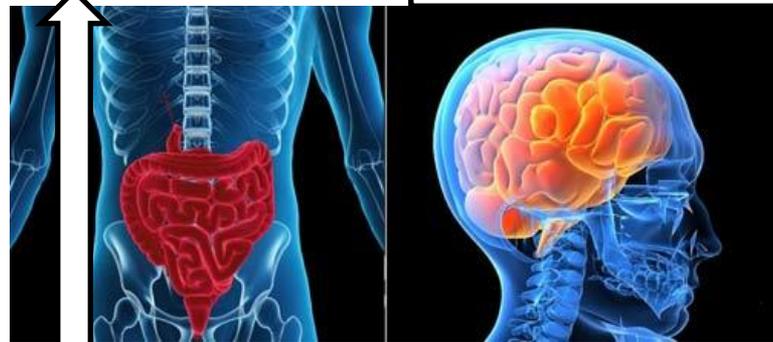
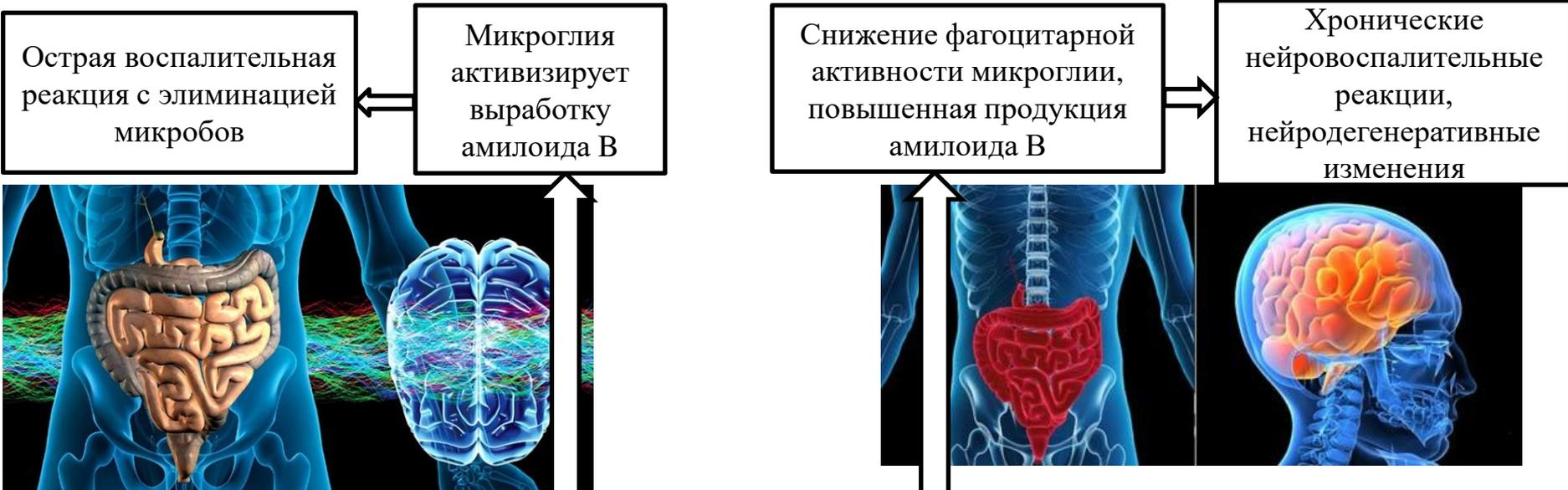
**Полость рта**  
Пародонтит,  
Кариес

**Метаболические неинфекционные заболевания**



# Антивозрастная медицина





Менее  
40 лет

Старше 50-60 лет  
Когнитивный  
дефицит

Старше  
65 лет

Старение, снижение иммунного надзора,  
нарушение функции микроглии, более подвержены  
инфекции и реактивации латентной инфекции

Здоров, десятилетия  
до появления первых  
признаков КД

Деменция

У пациентов с AD, попытки восстановить микробиоз кишечника значительно замедляют прогрессирование нейродегенерации путем снижения уровня воспалительных реакций и / или амилоидогенеза.



Нарушение кишечного барьера

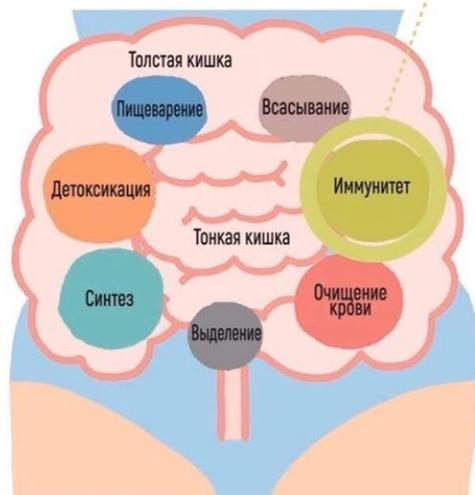


# Иммунная функция



## Иммунитет

В кишечнике находится 70% лимфоцитов!  
Иммунные клетки кишечника защищают организм от патогенных бактерий и вирусов при содействии микрофлоры.



Ключевой компонент  
кишечного  
иммунитета -  
**ПЕЙЕРОВЫ БЛЯШКИ**  
(плоская часть)  
"Наука укрепления  
иммунитета"  
Коитиро Фудзита

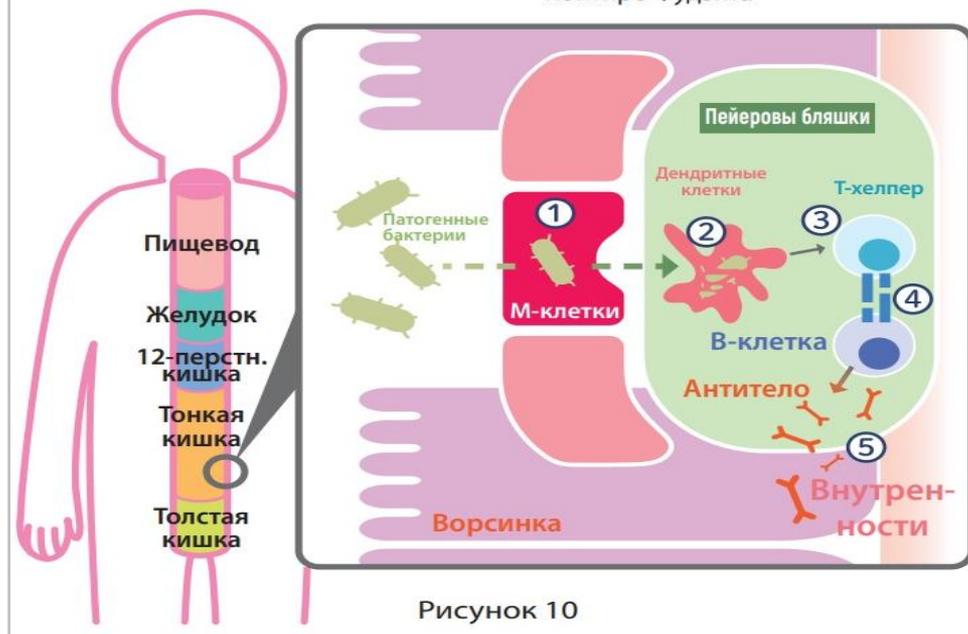
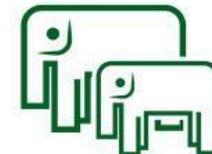
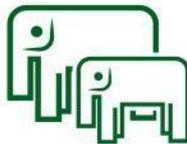


Рисунок 10



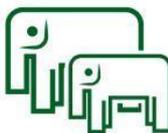
# Иммунная функция

- Пейеровы бляшки — это типичные для пищеварительного тракта иммунные ткани, которые представляют собой скопления лимфоидных узелков и находятся между ворсинками тонкого кишечника.
- Внешний слой оболочки содержит специализированные М-клетки (складчатые клетки), которые являются начальными пунктами иммунного ответа.
- М-клетки захватывают и поглощают бактерии.
- Прямо под М-клетками находятся дендритные клетки (из семьи макрофагов), которые принимают бактерии из М-клеток, затем разрушают и фрагментируют их.
- Фрагменты антигена передаются Т-хелперам.
- Т-хелпер активируется, отправляет В-клеткам команду выработать антитела, и В-клетки выпускают антигены.
- Одна часть антигенов попадает в организм, а другая выделяется в слизистую оболочку кишечника для защиты организма от вторжения бактерий и нейтрализации бактериальных токсинов.



# Иммунная функция

- В клеточной стенке молочнокислых бактерий имеются сильные иммуностимуляторы, и известно, что они стимулируют иммунные клетки, такие как Т-лимфоциты, находящиеся между клетками кишечного эпителия, и В-лимфоциты.



# Восстановление аутохтонной микрофлоры (коррекция нарушений микробиоценоза кишечника)

## ПРОБИОТИК



Чужеродные живые бактерии, которые искусственно подселяются в кишечник, не способны восстановить популяцию полезных бактерий.

На это есть 2 причины:

- Более 80% погибают в кислотной среде желудка, не успевая попасть в кишечник
- Остальные 20% принимаются иммунной системой за "чужеродные" и выводятся из организма в течении 3-5 дней

## ПРЕБИОТИК



Источник питания для полезных бактерий - пищевые волокна, которые не могут помочь с проблемами ЖКТ, потому что:

- Не могут блокировать рост патогенных бактерий
- Не стимулируют иммунную систему организма

## СИНБИОТИК

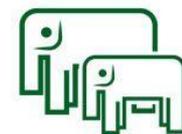


Это комбинация пробиотиков и пребиотиков, которая воспринимается иммунной системой организма как чужеродная. Поскольку микрофлора кишечника у каждого организма уникальна и неповторима как видами бактерий, так и их количеством.

## МЕТАБИОТИК

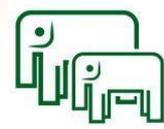
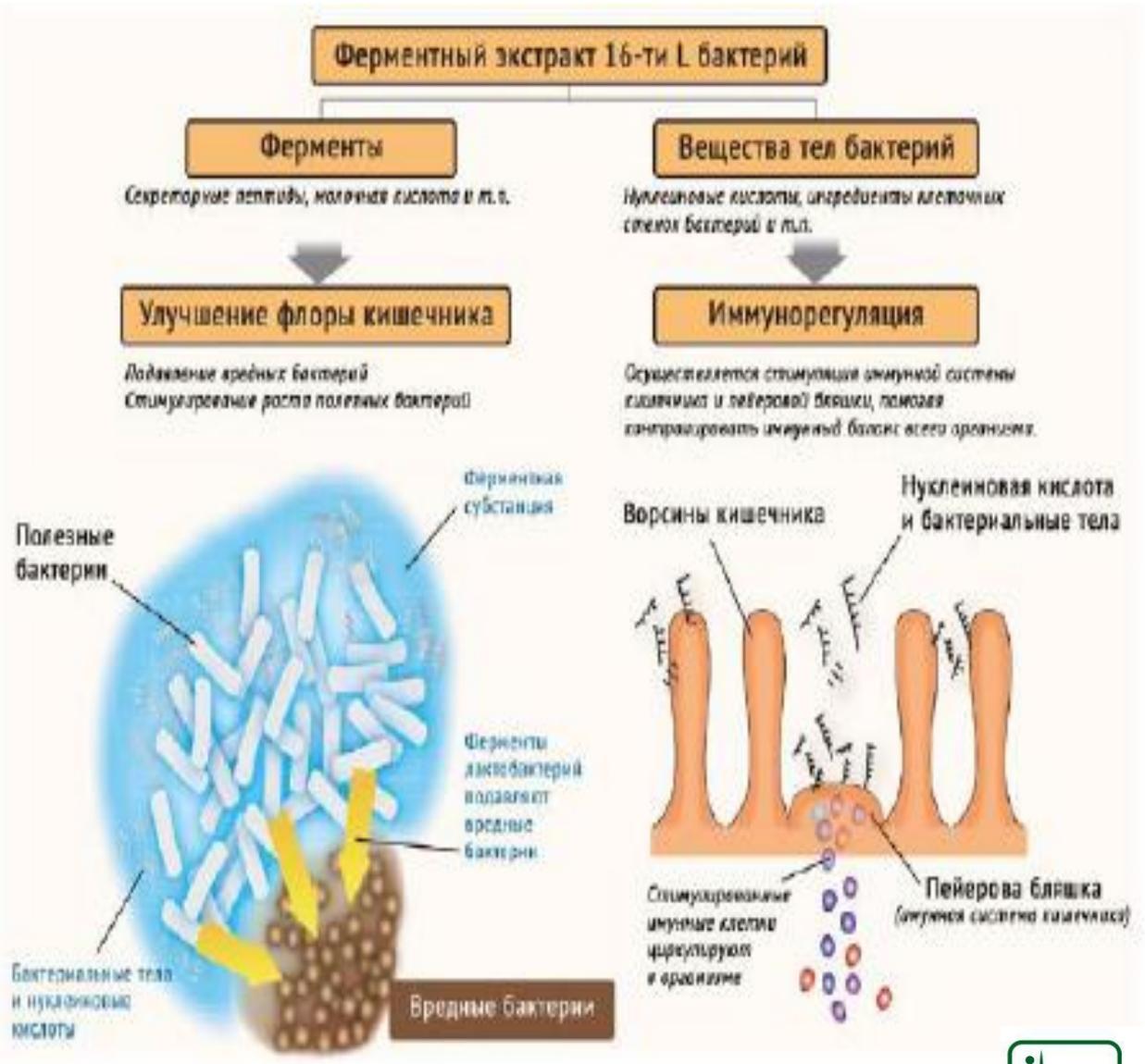


Катализатор роста собственной родной микрофлоры. Не содержит живых бактерий. Является смесью секреторных продуктов и клеточных веществ лактобактерий, полученных при их брожении.



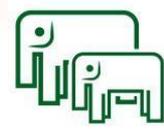
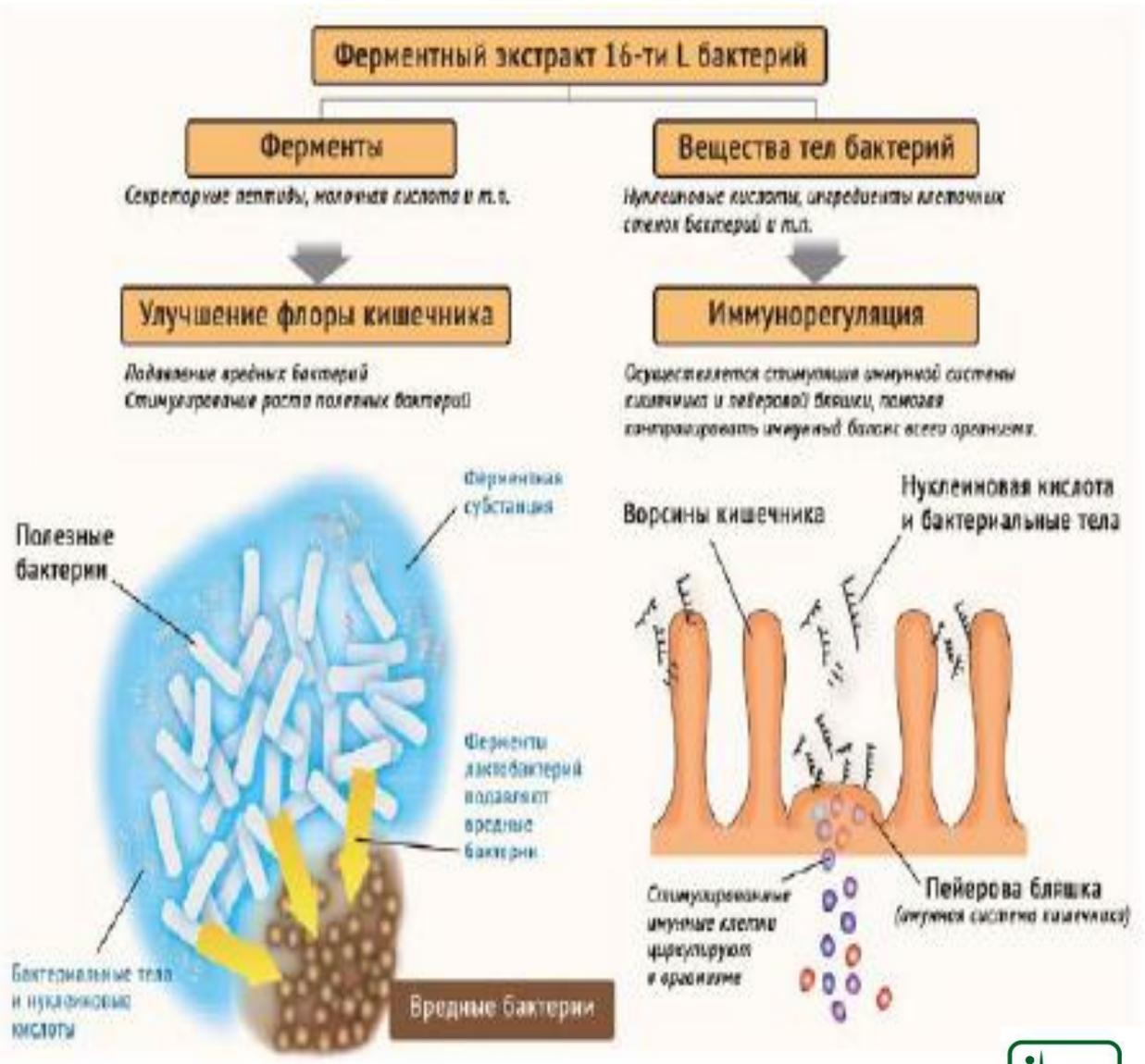
# Биорегулятор метабиотик Дайго

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



# 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)

Показатели	Исследуемые пациенты (n=30)	
	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- $\alpha$	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*

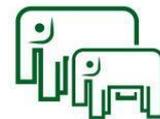
\*p<0,05 между показателями до применения препарата и через 3 месяца после применения препарата.



# Параметры прооксидантного и антиоксидантного статуса

Показатель	Исследуемые пациенты (n=30)	
	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*
<b>Содержание продуктов спонтанного перекисного окисления липидов:</b>		
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*

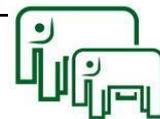
\*p<0,05 между показателями до применения препарата и через 3 месяца после применения препарата



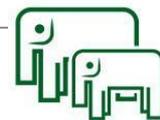
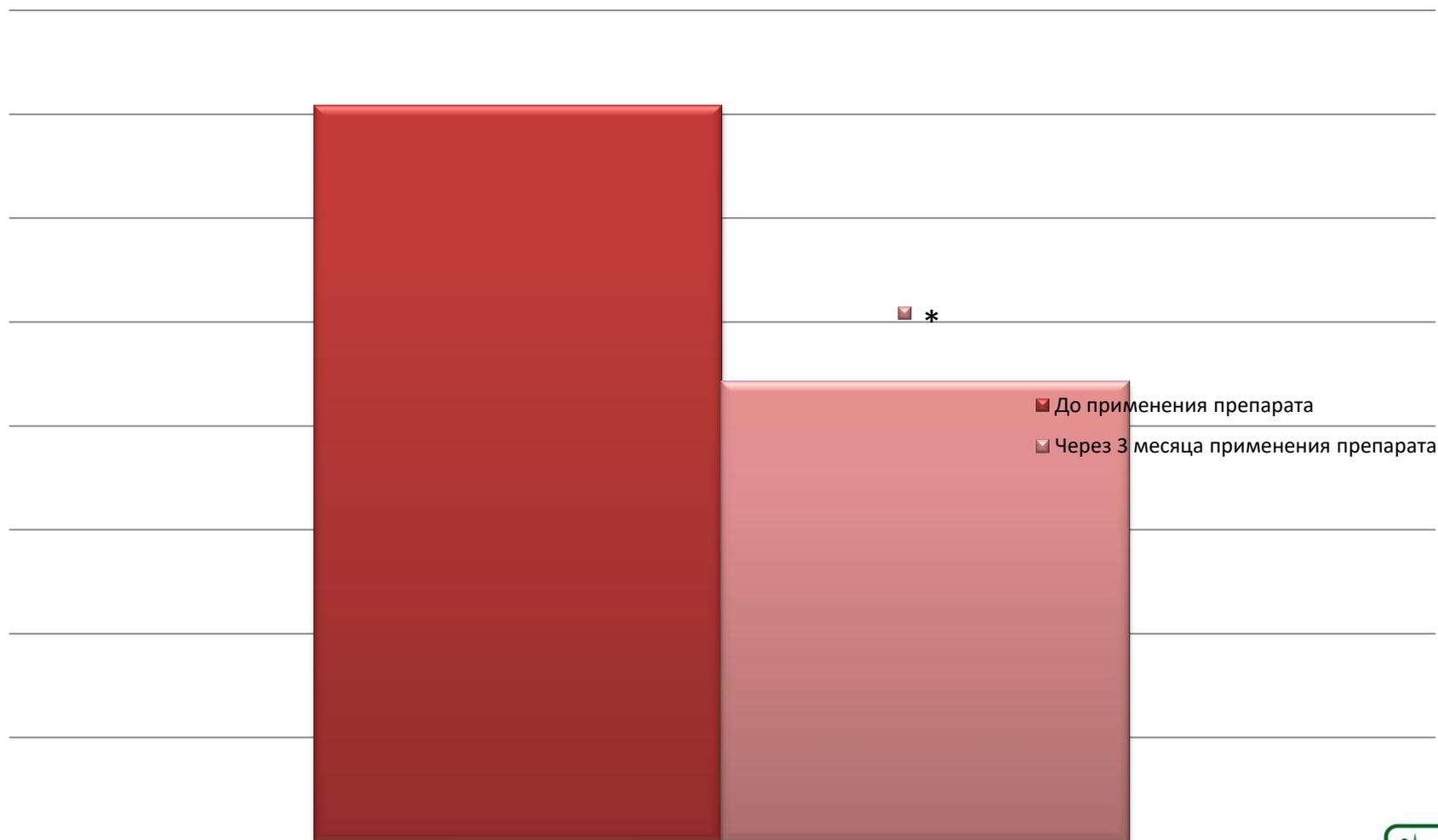
# Динамика субъективного общего благополучия по данным визуальной аналоговой шкалы

Показатели	Исследуемые пациенты (n=30)	
	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*

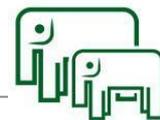
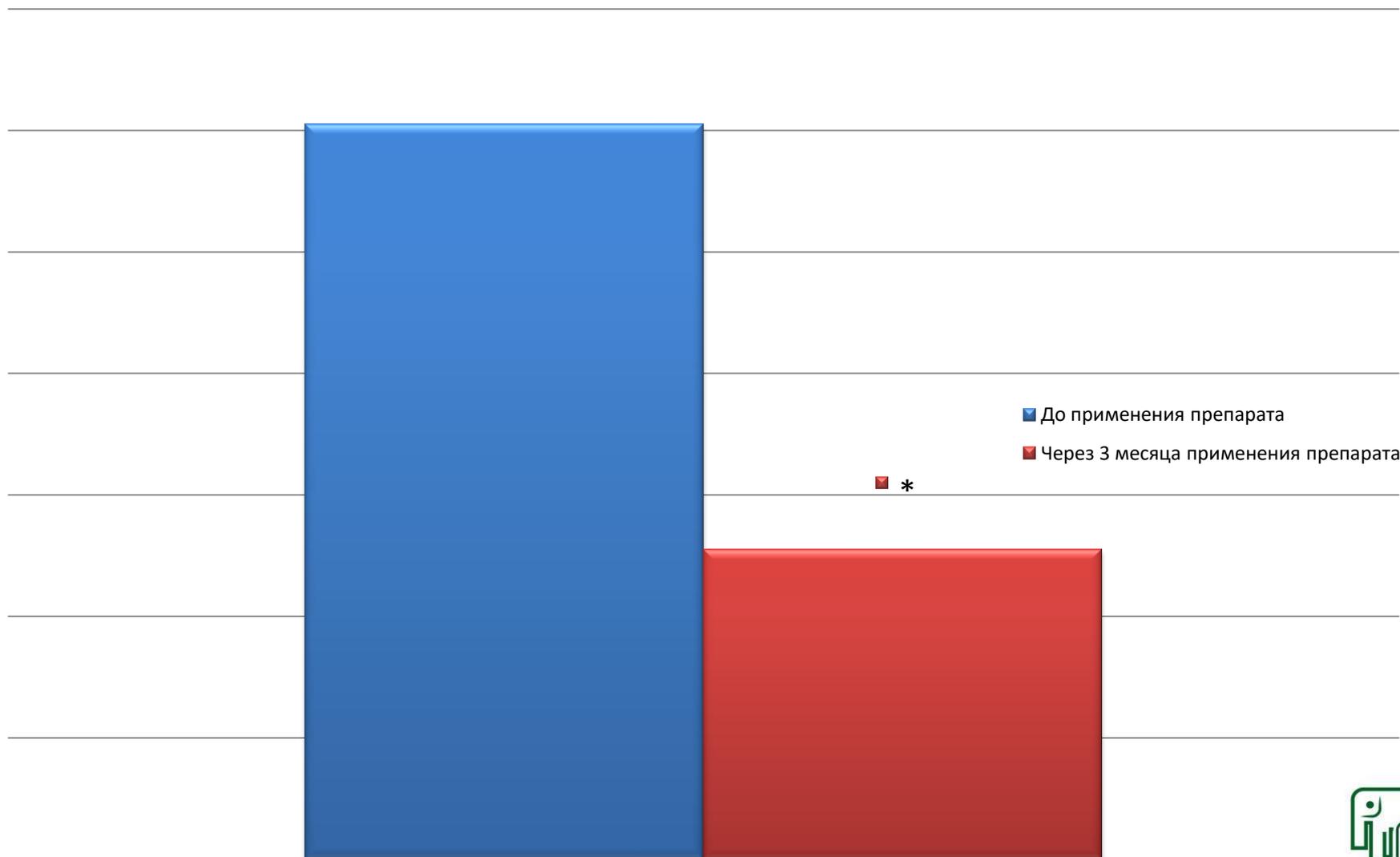
\*p<0,05 между показателями до применения препарата и через 3 месяца после применения препарата



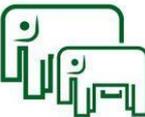
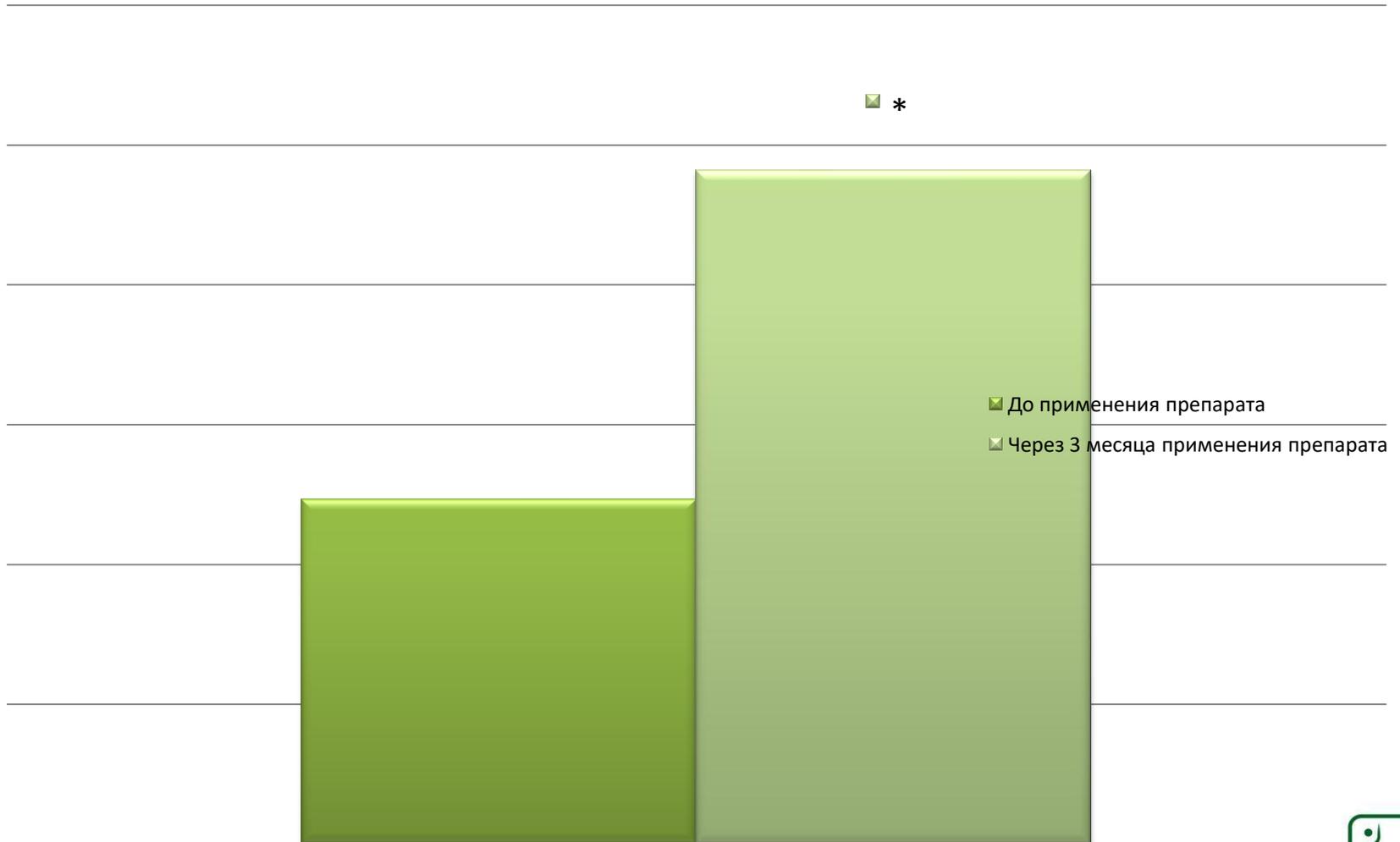
# Динамика уровня тревожности (по шкале Спилберга – Ханина)



# Динамика качества сна по шкале Sleep Quality Scale

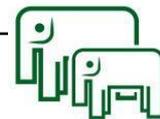


# Динамика статуса питания на основе валидизированного опросника Mini Nutritional Assessment (MNA)

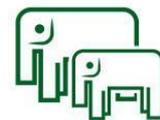


# Качество жизни SF - 36

Шкалы	Исследуемые пациенты (n=30)	
	До применения препарата	Через 3 месяца после применения препарата
<b>1. Physical Functioning — PF</b>	58,5 ±1,2	73,7 ± 5,1*
<b>2. Role-Physical Functioning — RP</b>	64,3±1,3	78,1 ± 1,3*
<b>3. Bodily pain — BP</b>	80,0±1,3	89,7±1,3
<b>4. General Health — GH</b>	49,5±1,1	74,4±1,4*
<b>5. Vitality — VT</b>	58,3±1,1	79,5±1,5*
<b>6. Social Functioning — SF</b>	49,3±1,1	69,7±1,4*
<b>7. Role-Emotional — RE</b>	47,1±1,1	78,4±1,5*
<b>8. Mental Health — MH</b>	55,1±1,1	79,3±1,5*
<b>Физический компонент здоровья</b>	63,1±1,1	79,0±1,5*
<b>Психологический компонент здоровья</b>	52,5±1,1	76,7±1,5*
<b>ВАШ- визуально-аналоговая шкала (мм)</b>	52,3±1,1	75,6±1,5*

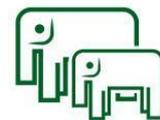


# КАК УКРЕПИТЬ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ?



# Регулярная физическая активность

- 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».**



# Нутритивная поддержка

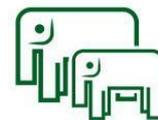
- диеты с ограниченным количеством калорий и использование для приготовления пищи белков растительного происхождения;
- потребление достаточного количества рыбы, ограничение использования соли и сахара;
- средиземноморская диета (высокий уровень потребления овощей и фруктов, растительного, оливкового, масла, зерновых культур, орехов, умеренное потребление белков и низкое – сладостей и молочных продуктов);
- обогащение пищи продуктами с высоким антиоксидантным потенциалом и богатых микроэлементами, в том числе синтетического происхождения;
- магний, тиамин, рибофлавин, кальций, селен, витамин D, L-аргинин, медь и цинк.



# РЕЗИЛИЕНС-ДИЕТА



# Глобальные изменения климата: снег в январе стал удивлять



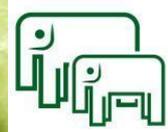
**Рис, пшеница, кукуруза – 232  
грамма/день, 811 ккал/день**



**Картофель – 50 граммов/день,  
39 ккал/день**



**500 грамм хрустящих  
желтых, красных, зеленых продуктов день!**



**Цельное молоко или сыр – 250  
грамма/день, 153 ккал/день**



# Говядина и свинина – по 7 грамм/день, всего 30 ккал/день



Ольга Сологуб  
takioki.ru



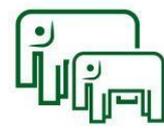
**Мясо птицы – 29 грамм/день,  
62 ккал/день**



**Рыба – 28 грамм/день,  
40 ккал/день**



**Яйца – 13 грамм/день,  
19 ккал/день**

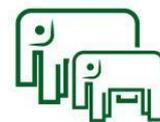


# Растительный белок

- бобы, чечевица, горох – 50 грамм/день, 172 ккал/день;
- продукты из сои – 25 грамм/день, 112 ккал/день;
- арахис – 25 грамм/день, 142 ккал/день;
- орехи – 25 грамм/день, 142 ккал/день.



# Полиненасыщенные жиры – 40 грамм/день, 354 ккал/день



**Сладости в любом виде – 31  
грамм/день, 120 ккал/день**





# Устарело!!!

- 1 «drink» 5 раз в неделю
- 25 мл 70% спирта для женщин и 30 мл для мужчин



# Итоговые позиции

- 1) основной источник белка – растительные продукты, орехи, бобовые, рыба, соя; умеренное потребление птицы и яиц, красного мяса как можно меньше;
- 2) основной источник жира – растительные масла (оливковое, подсолнечное и прочее);
- 3) основной источник углеводов – цельное зерно, поменьше рафинированных продуктов;
- 4) не менее 5 раз в день овощи и фрукты, поменьше картофеля;
- 5) умеренное питание, «без перебора».



# Хронопитание: актуальность проблемы

- процессы жизнедеятельности организма имеют ритм - циркадные ритмы, которые происходят в 24-часовом цикле (от латинского *circa* - вокруг и *dia* - день);
- актуально в период пандемии COVID-19: обычный распорядок дня оказался нарушенным, изменилось время приема пищи и сна, что вероятно имеет метаболические последствия;
- **хронопитание**: распределение потребления энергии, частоты и регулярности приема пищи, продолжительности периодов приема пищи и голодания, а также влияние этих факторов на метаболическое здоровье и риск хронических заболеваний.

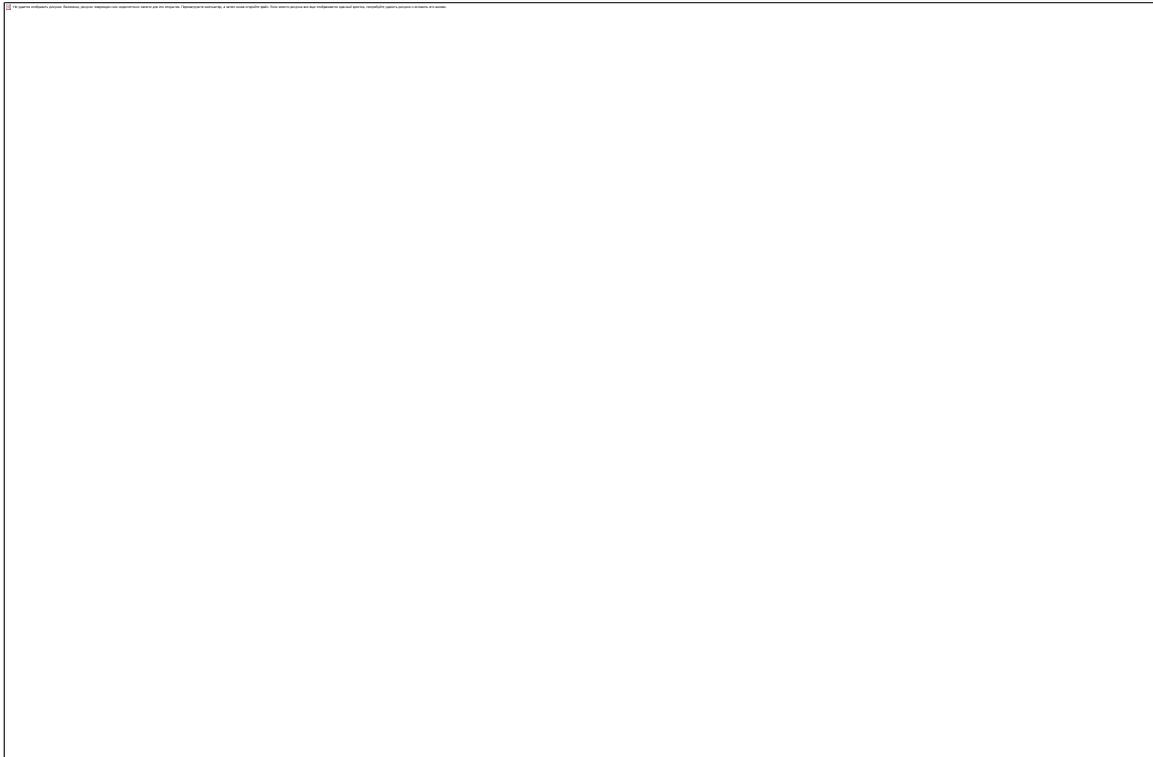


# Актуальность проблемы

- циркадная биология широко распространена от простейших, цианобактерий и водорослей до растений, грибов и животных;
- молекулярные механизмы, регулирующие циркадные ритмы, схожи среди разных биологических царств жизни, что указывает на более чем 500 миллионов лет естественного отбора;
- жизнедеятельность фундаментально связана с периодом специфических колебаний окружающей среды, таких как свет/темнота, которые стали сигналами для вовлечения эндогенного механизма часов;
- ритмы, которые не согласованы с окружающей средой, не только нейтральны, но и вредны для физического состояния организма;
- например, мыши с эндогенным периодом значительно короче 24 ч (из-за мутации тау в казеинкиназе 1ε имеют значительно более низкую приспособляемость к среде.

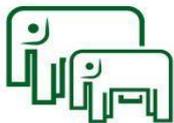


# Элементы системы хронопитания



# 1). Биологические часы

- циркадная система синхронизации - управляет каждодневными биологическими ритмами и синхронизирует физиологию и поведение с временным миром;
- супрахиазматические ядра гипоталамуса – центральный регулятор, работающий на основе двух раздражителей - свет и потребление пищи;
- почти все ткани имеют периферические циркадные ритмы, находятся под контролем циркадных или часовых генов;
- ритмический контроль над всеми функциями организма, от чувства сонливости до ощущения голода.



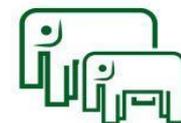
# Биологические часы

- пищевое поведение следует строгой циркадной схеме;
- ночные грызуны, такие как мыши и крысы, обычно потребляют большую часть калорий с пищей в темноте, для них это активная фаза суток;
- когда мышей заставляли потреблять пищу в неактивную фазу, они набирали больше веса по сравнению с мышами, которые потребляли изокалорийную пищу во время активной фазы;
- калораж не всегда имеет одинаковый метаболический эффект, многое зависит от времени суток, в которое потребляется пища;
- наблюдения за метаболическим статусом людей подтвердили эти выводы и показали, что метаболические реакции на прием пищи в высокой степени зависят от времени суток, в которое они потребляются.



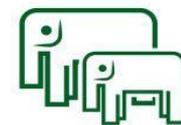
# Биологические часы

- пациенты, потреблявшие основной объем пищи до 3 часов дня, имели достоверно больший эффект, чем те, у которых основной прием пищи был после 3 часов дня во время 20-недельного вмешательства по снижению веса у 420 женщин с ожирением (Garaulet et al., 2013);
- у 93 женщин с избыточным весом или ожирением было показано положительное влияние высокого потребления калорий за завтраком по сравнению с вечерним временем с точки зрения снижения массы тела, окружности талии, уровней сывороточного грелина и липидов, показателей аппетита и индексов инсулинорезистентности (Jakubowicz et al., 2013);
- во многих работах показана важность регулярности приема пищи для кардиометаболического здоровья (Farshchi et al., 2004; Farshchi et al., 2005; Madjd et al., 2016; Pot et al., 2016).



# Биологические часы

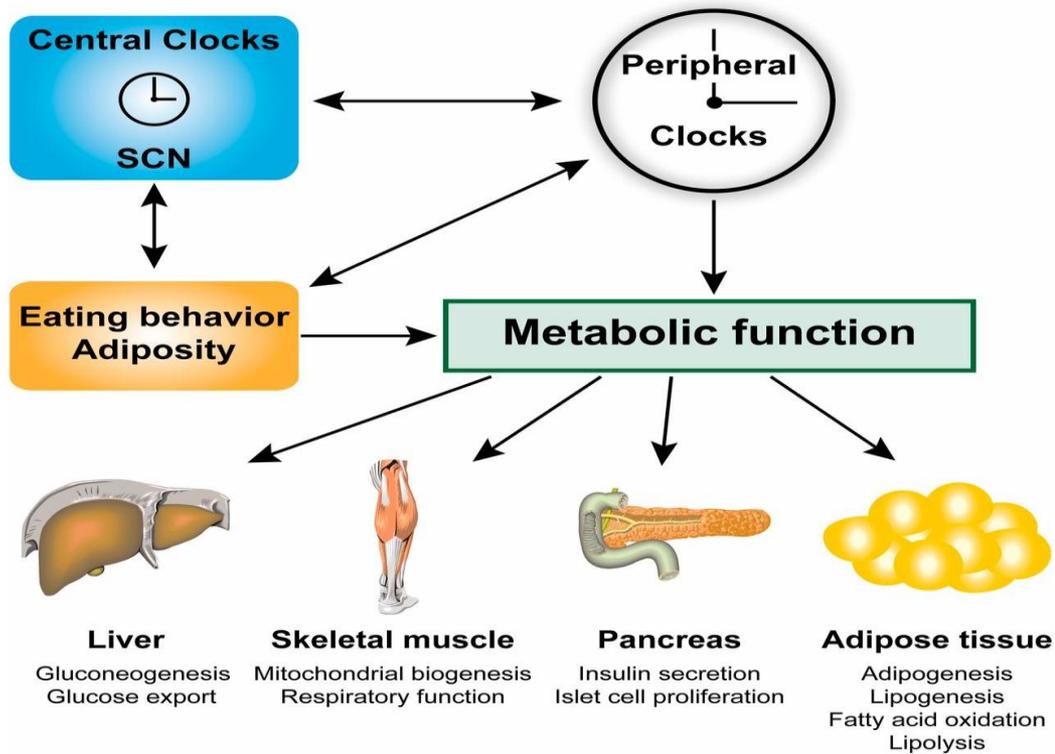
- уровень глюкозы и триацилглицерина (TAG) в сыворотке крови – циркадная регуляция;
- пероральные тесты на толерантность к глюкозе демонстрируют, что чувствительность к инсулину достигает максимума утром и снижается позже в течение дня;
- время приема пищи и физических упражнений обуславливает постпрандиальные реакции на глюкозу и TAG (Edinburgh et al., 2017);
- многие люди обычно употребляют пищу три раза в день и, таким образом, проводят большую часть времени бодрствования в постпрандиальном состоянии (de Castro, 2004), при этом увеличенный уровень постпрандиальной гликемии и триглицеридемии связаны с кардиометаболическими заболеваниями (Ning et al., 2012; Nordestgaard et al., 2009).



# Биологические часы – сложная многоуровневая система всего организма

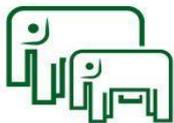


# Взаимоотношения между центральными и периферическими биологическими часами



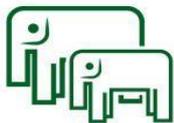
# Молекулярная регуляция циркадных ритмов

- автономный осциллятор, который производит циркадные ритмы, наблюдаемые на всех уровнях организации организма, находится на молекулярном уровне;
- молекулярные часы – это петля обратной связи транскрипции-трансляции, в которой активаторы транскрипции управляют производством своих собственных репрессоров в цикле 24 часа;
- эпигенетические механизмы способствуют пластичности метаболических взаимодействий с этими основными часами;
- многочисленные гены, управляемые часами (CCGs), являются ключевыми регуляторами метаболизма;
- взаимодействие часов и зависимых от питательных веществ метаболических регуляторов настолько тесно, что различие между их ритмическими транскрипционными выходами сложно различимо.



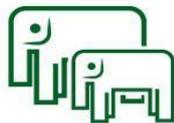
# Центральные или главные циркадные часы

- циркадная система млекопитающих и человека - иерархическая организация с генератором “главных часов” в супрахиазматическом ядре (SCN) гипоталамуса, который синхронизирует фазы всех других молекулярных часов в организме;
- специализированные фоторецепторные клетки сетчатки, экспрессирующие меланопсин, известные как “внутренне фоточувствительные ганглиозные клетки сетчатки”, преобразуют поступающий свет и передают эту информацию в SCN через ретиногипоталамический тракт;
- свет вызывает фазовые сдвиги в главных циркадных часах, что приводит к эффективной синхронизации часов SCN с внешним циклом света/темноты.



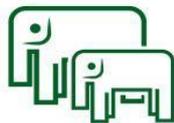
# Синхронизация центральных и периферических циркадных часов

- в дополнение к основным часам в SCN, почти каждая клетка в организме имеет автономные часы;
- сеть нейронов-стимуляторов в SCN действует как оркестратор этих самоподдерживающихся осцилляторов по всему телу, передавая фазу, захваченную светом;
- они включают регуляцию температуры тела, а также прямую связь через вегетативную иннервацию и эндокринную сигнализацию, в первую очередь через глюкокортикоиды надпочечников и мелатонин пинеальной железы. В качестве выходных сигналов главных часов используются колебания температуры тела, плазменного кортизола и ритмов мелатонина.



# Синхронизация центральных и периферических циркадных часов

- SCN генерируют поведенческие ритмы, включая бодрствование/сон, активность/отдых и питание/голодание;
- без функциональных центральных часов животные в постоянной темноте аритмичны в своей активности и потребляют одинаковое количество пищи как в светлую, так и в темную фазы;
- повреждение SCN выравнивает ритмы расхода энергии, что нарушает энергетический баланс даже без различий в общих расходах энергии;
- генерируемые SCN ритмы активности и потребления пищи создают обратную связь, которая сильно влияет на часы других тканей. Когда выработка гормонов надпочечников (прямой контроль SCN) и ритмы приема пищи (косвенный контроль поведения) устраняются, то нарушается воздействие ритмических часов на адипоциты и жировую ткань.



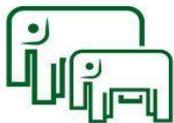
# Сферы влияния центральных и периферических циркадных часов

- светлые и темные времена суток являются доминирующим фактором времени главных часов в SCN;
- ритм пищевого поведения, возможно, является самым мощным фактором времени периферических тканей;
- ограничение доступа к пище в неактивной фазе у мышей (т. е. в светлой фазе) вызывает фазовый сдвиг в периферических тканевых часах печени, поджелудочной железы, сердца, скелетных мышц и почек. В отличие от этого, центральные часы в SCN не были затронуты. Это расцепление между центральными и периферическими часами происходило в равной степени, когда животные жили с нормальными циклами свет–темнота или в постоянной темноте;
- кормление является неэффективным фактором времени для SCN даже в отсутствие света, его основным фактором времени. В то же время питание является мощным стимулом для периферии, независимо от противоположных сигналов от часов SCN, охваченных светом.



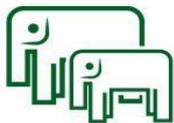
## 2). Сон

- сон ночью и бодрствование днем также являются циркадным ритмом, связанным со светом;
- основное требование для здоровья человека, поскольку он играет важную роль в физиологическом и психологическом функционировании (Van Cauter et al., 2008; Vincent et al., 2017);
- необходим для нормальных когнитивных функций, метаболизма, регуляции аппетита, иммунной функции и гормональной регуляции (Vincent et al., 2017);
- нарушение режима сна приводит к метаболическим и эндокринным изменениям, например, к резистентности к инсулину и непереносимости глюкозы (Johnston, 2014);
- снижение продолжительности сна связано с повышенным риском ожирения и кардиометаболических заболеваний, вероятно, в обратной J-образной зависимости с оптимальным количеством сна около 7-8 часов в сутки (Zhou et al., 2019).



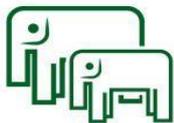
# Сон

- частичное лишение сна привело к увеличению потребления энергии, но не к увеличению затрат энергии, что привело к чистому положительному энергетическому балансу в 385 ккал/день (Al Khatib et al., 2017);
- в пилотном перекрестном исследовании (Sleep-E study) показано, что качество сна связано с метаболизмом липидов (Al Khatib et al., 2016);
- потенциальная роль недостаточного сна в ожирении и риске кардиометаболических заболеваний (Gibson-Moore & Chambers, 2019);
- данные пяти краткосрочных исследований продления сна после ограничения сна свидетельствуют о некоторых улучшениях в состоянии здоровья, таких как регулирование гормонов аппетита, метаболизма глюкозы, веса тела и потребления пищи при продлении сна у коротко спящих (Pizinger et al., 2018);
- необходимы дальнейшие исследования с использованием объективных показателей продолжительности и качества сна, чтобы определить, может ли улучшение качества ночного сна способствовать снижению массы тела (Gibson-Moore & Chambers, 2019).



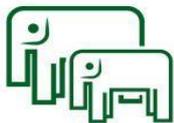
# 3). Важность завтрака

- в Великобритании до трети населения эпизодически или регулярно пропускает завтрак (Ривз и др., 2013);
- употребление пищи в начале дня после ночного голодания может играть фундаментальную роль в регулировании нормальных ритмов и контроле уровня глюкозы (Clayton et al., 2020);
- большинство наблюдательных исследований предполагают возможный защитный эффект употребления завтрака против увеличения жировой массы (Gibney et al., 2018);
- контролируемые вмешательства не подтверждают гипотезу о том, что пропуск завтрака положительно влияет на энергетический баланс (Chowdhury et al., 2016; Levitsky & Pacanowski, 2013; Sievert et al., 2019).



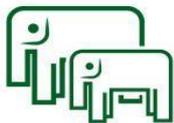
# 4). Прерывистое (интермиттирующее питание)

- внедрение длительных периодов голодания и ограничение потребления пищи в определенные части дня становится все более популярным, поскольку это может обеспечить эффективный метод управления весом и улучшения метаболического здоровья;
- прерывистое питание связано со здоровым старением (de Cabo & Mattson, 2019);
- три наиболее широко изученных режима прерывистого питания - чередующееся дневное голодание, прерывистое голодание 5:2 (два дня в неделю) и ежедневное питание с ограничением по времени (de Cabo & Mattson, 2019);
- ограниченное по времени питание (TRF) - особая форма прерывистого голодания, основанная на циркадном ритме (Moon et al., 2020);
- 10-ть недель ежедневного прерывистого питания уменьшает потребление пищи, массу тела, одновременно улучшая маркеры метаболических заболеваний, такие как холестерин липопротеинов низкой плотности и чувствительность к инсулину (Lynch et al., 2021).



# Ритм питания и возраст

- циркадные паттерны меняются на протяжении всей жизни (Van Someren, 2000);
- циркадная амплитуда уменьшается с возрастом, время циркадной акрофазы (период времени в цикле, в течение которого цикл достигает пика) становится более изменчивым и зависит от возраста (Cornelissen & Otsuka, 2017);
- как подростки, так и пожилые люди, более склонны к нарушениям сна;
- изменения в регуляции циркадных ритмов способствуют появлению симптомов определенных возрастных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (Van Someren, 2000);
- учет ритма питания актуален для подростков и пожилых людей, а также для тех, кто работает в (ночные) смены

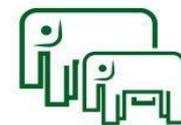


# НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ



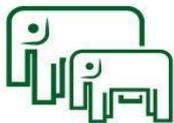
# 1). Ночная работа

- в настоящее время имеется значительный объем доказательств роли нарушенных циркадных ритмов в патогенезе метаболических заболеваний;
- острое нарушение циркадного ритма достоверно изменяет метаболизм глюкозы и индуцирует диабетогенное состояние у людей;
- в рандомизированном исследовании, имитирующем работу в ночную смену, 3 дня инверсии фазы (т. е. бодрствование и прием пищи в неактивной фазе) показали значительное снижение чувствительности к инсулину и увеличение уровня постпрандиальной глюкозы в ответ на тот же прием пищи, а после 6 дней инверсии фазы протеомика плазмы выявила изменения в ритмах многих белков, которые регулируют гомеостаз глюкозы, наряду с гораздо более высоким уровнем постпрандиальной глюкозы и инсулина;



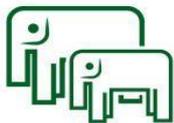
# Ночная работа

- в значительной степени был инвертирован ритм глюкогона плазмы, что само по себе является фактором риска развития диабета;
- повышенный уровень глюкогона потенциально объясняется стимулирующим действием мелатонина (который достигает максимума ночью) на альфа-клетки поджелудочной железы;
- хронические нарушения циркадного ритма ухудшают гомеостаз глюкозы и повышают риск заболевания, а сменная работа увеличивает риск развития диабета 2 типа.



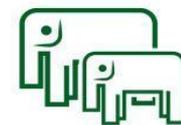
# Ночная работа

- состав рациона и потребление энергии во время ночных смен не является основным фактором нарушения обмена веществ;
- особенности питания работников ночной смены показало, что, за исключением незначительного повышения уровня сахара и снижения потребления насыщенных жиров в ночную смену, не было никакой разницы в потреблении калорий или соблюдении диетических рекомендаций по сравнению с дневными сменами или выходными днями;
- наибольшее изменение в поступлении питательных веществ во время ночных смен связано с его временем, и это само по себе может способствовать нарушению обмена веществ;



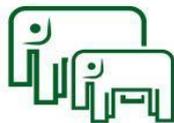
## 2). Образ жизни

- характер питания вахтовых рабочих в выходные дни, когда продолжительность голодания приближается к продолжительности сна, также наблюдался среди населения в целом;
- данные, собранные с помощью приложения для смартфонов, показали, что большинство здоровых взрослых участников питались с произвольными интервалами в течение 14-15 часов;
- тенденция жизни современных людей состоит в том, чтобы сократить ночной пост, продолжая потребление в неактивной фазе циркадного периода;
- даже небольшое сокращение времени пищевого воздержания до 10 - 11 ч привело к потере веса и снижению уровня инсулина в плазме.



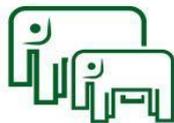
# 3). Социальный джет-лаг

- постоянная доступность пищи, снижение продолжительности сна и более длительные активные часы являются общими для современного образа жизни;
- многие люди испытывают хроническое несоответствие между их эндогенными циркадными ритмами и социально диктуемыми ритмами поведения (например, время начала работы или учебы);
- расхождение между внутренними и навязанными ритмами может быть количественно оценено по разнице между средней точкой сна в рабочие и свободные от работы дни;
- это явление, называемое социальным реактивным джет-лагом, испытывают до 87% дневного трудоспособного населения;
- социальный джет-лаг независимо связан с ожирением, риском развития сахарным диабетом 2 типа, абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом.



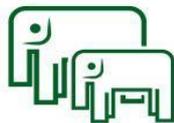
# Факторы нарушения циркадных ритмов

- воздействие света в темную фазу;
- потребление пищи в неактивной фазе;
- нарушение сна.



# Свет в ночное время

- свет - это самый мощный индуктор главных часов в SCN;
- в популяции медицинских работников фазовый сдвиг основных часов после 3-4 последовательных ночных сдвигов может составлять 71%, что объясняется интенсивностью светового воздействия в соответствии с базовой кривой фазовой реакции человека;
- часы SCN регулируют общесистемный энергетический метаболизм, а также активность и поведение в поиске пищи;
- это объясняет почему независимо от других факторов образа жизни (например, продолжительности сна, физической активности и курения), свет в ночное время коррелирует с повышенным риском развития ожирения у людей.

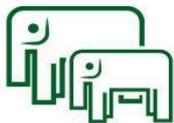


# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РИТМУ ПРИЕМА ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ



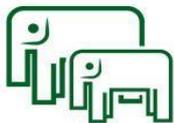
# 1). Калории

- время суток, в которое потребляется определенное количество калорий, может повлиять на уровень гликемии;
- исследования на животных показали, что нарушение экспрессии генов периферических часов из-за пропуска завтрака или снижения потребления пищи в первый прием пищи в день, наряду с высококалорийными обедами (несмотря на отсутствие различий в ежедневном общем потреблении калорий), приводит к более высоким суточным колебаниям глюкозы.



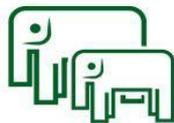
# Калории

- когда большая часть дневных потребностей в калориях потреблялась за ужином, заболеваемость диабетом у пожилых мужчин и женщин была в 2 раза выше;
- в группе пациентов, которая потребляла больше калорий за завтраком, наблюдалось большее снижение уровня глюкозы и инсулина в крови натощак по сравнению с потреблением большего количества калорий за обедом;
- наблюдалось снижение гликемических и инсулинемических реакций на пероральный тест на толерантность к глюкозе после высококалорийного завтрака по сравнению с высококалорийным ужином;
- при сахарном диабете 2 типа высококалорийный завтрак/низкокалорийный ужин (контроль - низкокалорийный завтрак/высококалорийный ужин - снижение постпрандиальной гипергликемии, увеличение инсулина и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в течение всего дня;
- суточная вариабельность гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа;
- ночное питание связано с ухудшением контроля уровня глюкозы и повышением риска диабета 2 типа.



## 2). Гликемический индекс

- гликемический индекс определяется как потенциал повышения уровня глюкозы в крови при употреблении углеводистой пищи;
- углеводы с низким гликемическим индексом полезны, поскольку оказывают меньшее влияние на концентрацию глюкозы в крови и защищают от гипогликемии;
- продукты с низким гликемическим индексом: бобовые, яблоки, курица и пр.  
продукты, входящие в состав резилиенс-диеты.



## ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ИНДЕКС ПРОДУКТОВ

### ОЧЕНЬ НИЗКИЙ (0-20)

ОРЕХИ И СЕМЕЧКИ	БОБОВЫЕ	МОРПРОДУКТЫ	ТРАВЫ И СПЕЦИИ
Кунжут	Соевые бобы	Креветки	Базилик
Льняное семя	Тофу	Лосось	Имбирь
<b>ОВОЩИ</b>			
Авокадо	Огурцы	Сардины	Куркума (турмерик)
Болгарский перец	Оливки	Треска	Мята
Брокколи	Помидоры	Тунец	Петрушка
Брюссельская капуста	Редис	<b>МЯСО</b>	Розмарин
Грибы	Салат листовой	Говядина	Тимьян
Зеленая фасоль	Сельдерей	Индейка	Укроп
Кабачки	Спаржа	Курица	Черный перец
Капуста белая	Цветная капуста		Шалфей
	Шпинат		

### НИЗКИЙ (21-55)

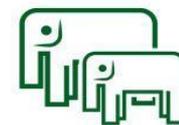
ОВОЩИ	ФРУКТЫ	ЯЙЦА
Баклажан	Апельсины	Курага
Зеленый горошек	Бананы	Лимон
Лук	Виноград	Малина
Морковь	Вишня	Мандарины
Морские водоросли	Гранат	Нектарин
Чеснок	Грейпфрут	Сливы
<b>ОРЕХИ И СЕМЕЧКИ</b>		
Арахис	Груши	Черешня
Грецкие орехи	Киви	Черника
Кешью	Клубника	Чернослив
Миндаль	Клюква	Яблоки
Семечки	<b>БОБОВЫЕ</b>	<b>МОЛОЧНОЕ</b>
подсолнечника	Горох	Йогурт
Тыквенные семечки	Нут	Кефир
	Фасоль	Молоко
	Чечевица	Сыр
		Творог
		<b>ЗЕРНОВЫЕ</b>
		Гречка
		Киноа
		Коричневый рис
		Макароны из муки грубого помола
		Овес
		Пшеница цельнозерновая
		Рожь
		Хлеб цельнозерновой
		Ячмень

### СРЕДНИЙ (56-69)

ОВОЩИ	МОЛОЧНОЕ	ФРУКТЫ
Кукуруза	Сметана	Абрикосы
Лук-порей	<b>ЗЕРНОВЫЕ</b>	Ананас
Свекла	Пшени	Арбуз
Сладкий картофель	Рис басмати	Дыни
		Изюм
		Папайя
		Финики

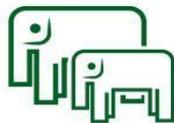
### ВЫСОКИЙ (70 И ВЫШЕ)

ОВОЩИ	МОЛОЧНОЕ	ЗЕРНОВЫЕ
Картофель (во всех вариациях)	Молоко сгущеное с сахаром	Кукурузные хлопья
	Мороженое	Манная крупа
		Хлеб белый
		Макароны из муки высшего сорта
		Печенье



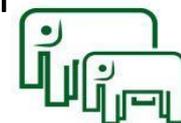
# Гликемический индекс

- продукты с низким гликемическим индексом были более эффективны в контроле уровня глюкозы утром. Возможно, это можно объяснить изменениями чувствительности к инсулину, которая снижается в течение дня;
- дополнительное влияние оказывают гормоны, такие как глюкагон и кортизол, на которые влияют циркадные ритмы и влияют на секрецию инсулина и гликемический ответ;
- прием пищи с низким гликемическим индексом вечером и в полночь приводил к более высоким уровням глюкозы и сопутствующему более высокому уровню инсулина по сравнению с утренним приемом;
- прием пищи с низким гликемическим индексом, независимо от размера порций пищи, улучшал гликемическую реакцию утром, но мало влиял на ночь. Эта временная разница была связана с влиянием эндогенного циркадного ритма на метаболизм глюкозы.



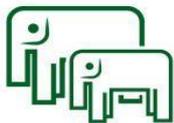
# 3). Жиры

- потребление большего количества углеводов, чем жиров по утрам, предотвращает развитие диабета и метаболического синдрома;
- рандомизированное перекрестное исследование у здоровых мужчин, в котором сравнивалось, влияние диеты с высоким содержанием углеводов и с высоким содержанием жиров в разное время суток;
- более быстрое повышение уровня глюкозы в плазме наблюдалось при диете с высоким содержанием углеводов по сравнению с диетой с высоким содержанием жиров;
- циркадный ритм концентрации глюкозы в плазме, причем циркадный эффект был обусловлен потреблением диеты с высоким содержанием жиров;
- известно, что качество потребляемого жира влияет на метаболизм, отсутствует последовательная информация о степени насыщения и длине цепи жирных кислот, влияющих на постпрандиальную гликемию и липидемию, что еще больше подчеркивает необходимость изучения хронобиологии потребления пищевых жиров на гомеостаз глюкозы.



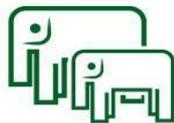
## 4). Белки

- увеличение количества белков в пище может снизить уровень постпрандиальной глюкозы в ночное время;
- полезно для людей позднего хронотипа или людей, которые питаются поздно ночью, которые более предрасположены к гликемическим отклонениям и, следовательно, это снижает риск гипергликемии;
- на способность белка пищи снижать уровень глюкозы влияет время его потребления;
- нужны дополнительные исследования по изучению гликемического и инсулинемического влияния белка в пище в соответствии со временем суток.



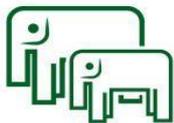
# Сочетания продуктов с точки зрения ритма питания

- потребление оливкового масла за полчаса до картофеля снижает постпрандиальный уровень глюкозы и инсулина при сахарном диабете 2 типа;
- молоко перед употреблением хлеба, а не при совместном употреблении обоих продуктов, значительно снижает постпрандиальную гликемию и инсулинемию;
- употребление куриного мяса снижает гликемическую реакцию на белый хлеб, а его употребление за 15 минут до белого риса вызывал наибольшее снижение гликемии;
- последовательность приема пищи является важным регулятором уровня постпрандиальной глюкозы;
- потребление овощей, затем мяса и, наконец, риса, было лучшей последовательностью для ослабления гликемического ответа без увеличения потребности в инсулине у здоровых взрослых.



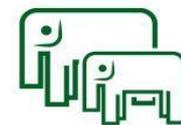
# Влияние продуктов на биологические часы

- некоторые пищевые компоненты обладают способностью модулировать циркадные часы и влиять на контроль гликемии;
- полифенолы зеленого чая, такие как катехины, показали свою эффективность в снижении уровня глюкозы натощак и после приема пищи;
- употребление зеленого чая вечером способен снизить концентрацию глюкозы в плазме крови после приема пищи по сравнению с чаем плацебо, принимаемым в то же время;
- кофе способен предупреждать развитие сахарного диабета;
- проспективное когортное исследование показало связь между употреблением кофе с кофеином и снижением риска диабета 2 типа, но только тогда, когда кофе употреблялся во время обеда;
- в рандомизированном перекрестном исследовании кофе с кофеином, потребляемый утром, имел более высокую постпрандиальную реакцию глюкозы и инсулина на более поздний прием пищи.

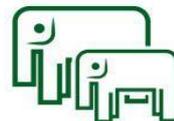


# Влияние ритмичности питания на биологические часы

- исследования метаболомики подтверждают сильное влияние приема пищи на ритмический метаболизм;
- в постоянных условиях вынужденной позы, тусклого света, недосыпания и ежечасного изокалорийного питания было обнаружено, что ~15% метаболитов в слюне и плазме имеют циркадный ритм, причем большая часть в слюне-аминокислоты, а большая часть в плазме-метаболиты липидов;
- заметные ритмы в уровне свободных жирных кислот и триглицеридах, которые достигали максимума в светлой фазе; поскольку они не зависели от циклов питания или отдыха, это предполагало, что эндогенные циркадные осцилляторы контролируют липидный обмен;
- примерно 15% метаболитов, которые были ритмичными независимо от ритмов питания, когда участников кормили обычной пищей (т. е. три раза в день плюс перекус), 60-70% метаболитов становились ритмичными, и большинство из них сохраняли ритмичность во время постоянного бодрствования;
- ритмичность достигается в половине человеческого метаболома за счет ритмического питания, в то время как ритмы сна/бодрствования оказывают сравнительно небольшое влияние.

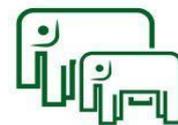


# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



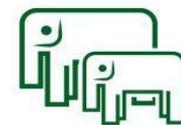
# Распорядок питания

- **Завтрак (6:30-9:30).**
- **Обед (12:00-13:30).** Обязательно одно блюдо с мясом и овощами.
- **Полдник (17:00-18:30).** Пик продукции инсулина, допустимы продукты с сахаром (небольшой десерт).
- **Ужин (за два – три часа до сна).** Самый легкий прием пищи за весь день, блюда, содержащие постную рыбу, морепродукты или белое мясо. Обязательно нужно добавить сырые овощи или овощные салаты.



# Ритм питания как новый фактор риска хронических неинфекционных заболеваний

- ритм питания – новый модифицируемый фактор риска многих хронических неинфекционных заболеваний;
- современный образ жизни, включая сменную работу, длительное воздействие искусственного света и неустойчивый режим питания, нарушает циркадную систему, потенциальные последствия велики (Cornelissen & Otsuka, 2017);
- вахтовые работники, особенно работающие в ночное время, подвергаются повышенному риску развития хронических неинфекционных заболеваний, таких как диабет 2 типа и кардиометаболические заболевания (Depner et al., 2014; Reutrakul & Knutson, 2015);
- неправильный ритм питания может быть посредником повышенного риска хронических неинфекционных заболеваний у вахтовых рабочих. С учетом того, что 15% рабочей силы Великобритании работают посменно и 12%-в ночные смены (ONS, 2011), последствия для общественного здравоохранения являются весьма существенными.



**НОВОЕ:  
МИМЕТИКИ CALORIC RESTRICTION**



# 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  $\beta$ -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 воспаления-kB (NF-kB), который участвует в формировании ожирения.

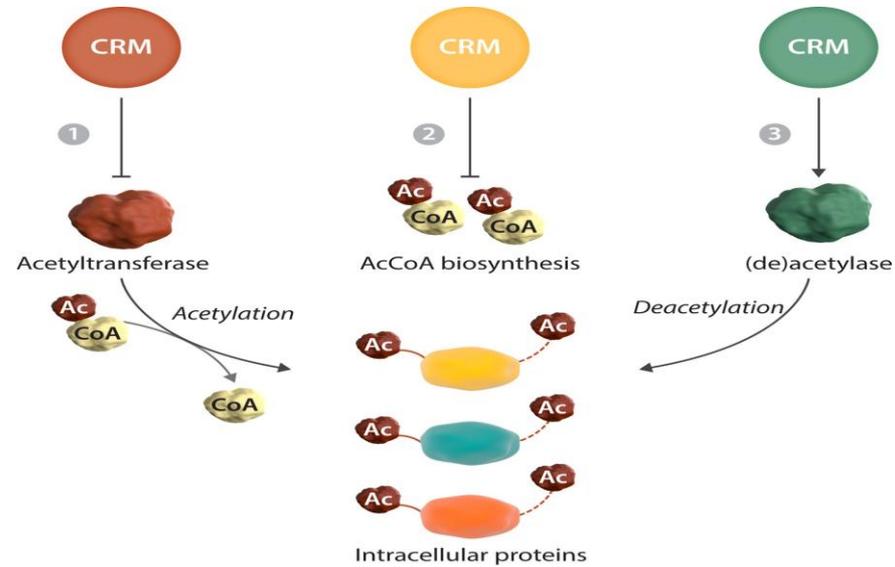


# Варианты аутофагии

- 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

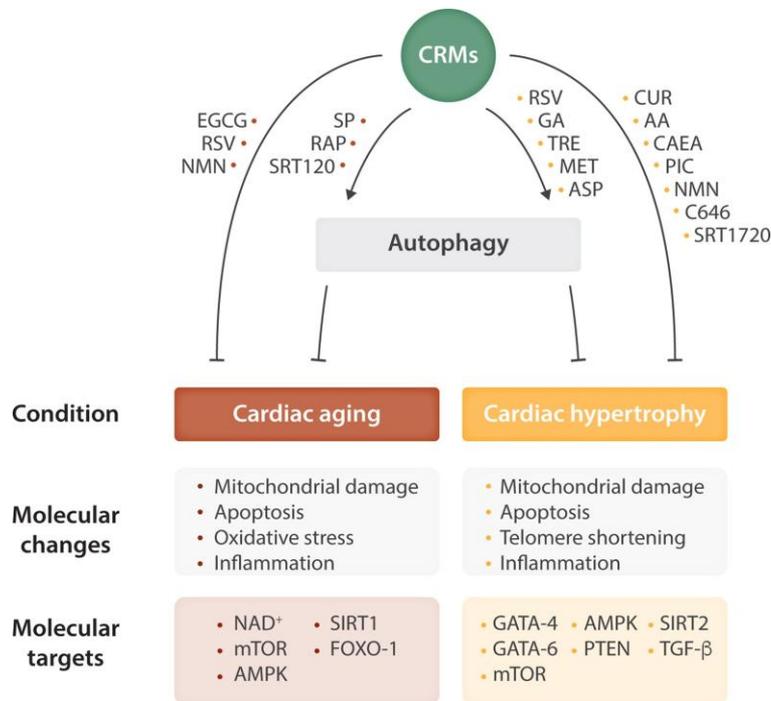
- ↓ Protein acetylation
- ↓ mTORC1
- ↑ Autophagy
- ↑ AMPK

Cardiovasc Res, Volume 117, Issue 6, 1 June 2021, Pages 1434–1449, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa297>

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.



# Влияние миметиков CR на состояние аутофагии



Cardiovasc Res, Volume 117, Issue 6, 1 June 2021, Pages 1434–1449, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa297>

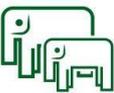
The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.



# Классификация миметиков CR

- прямые ингибиторы белковых ацетилтрансфераз;
- ингибиторы биосинтеза AcCoA;
- 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



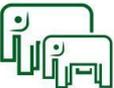
# Общая характеристика

- 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.



# 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





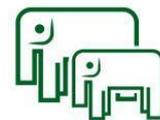
# «Дайго» – экстракт брожения молочнокислых бактерий

## 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!**

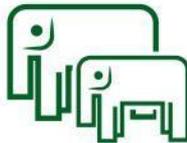
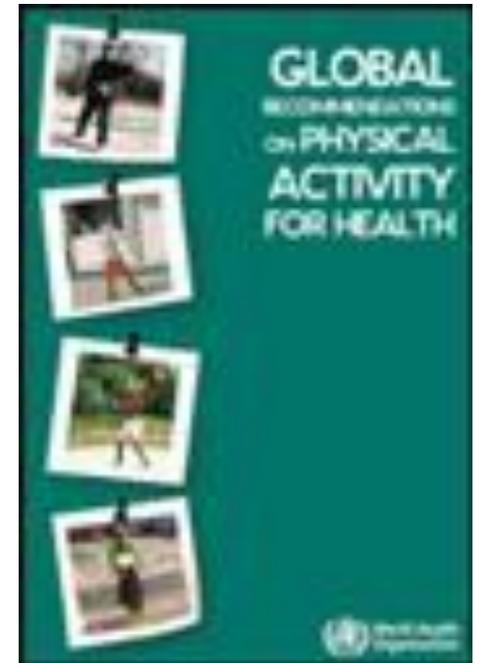


# РЕЗИЛИЕНС-ГИМНАСТИКА



# Стратегии движения

- аэробные нагрузки (движение)
- анаэробные нагрузки (силовые)
- упражнения на баланс
- упражнения на растяжение



# Аэробные нагрузки

(ходьба, бег, плавание, велосипед и т.п.)

## 18-65 лет:

min 150 минут в неделю обычных или 75 минут интенсивных, max – 300 минут;

в день не менее 10 минут (выходных быть не должно)

## 65+:

min 150 минут в неделю;

в день не менее 10 минут (выходных быть не должно)

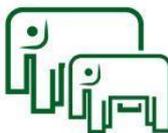


# Анаэробные нагрузки

- Не менее 2 раз в неделю не менее чем по 30 минут

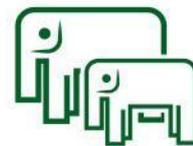


[www.gerontolog.info](http://www.gerontolog.info)



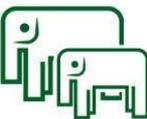
# Упражнения на баланс

- Не менее 2 раз в неделю



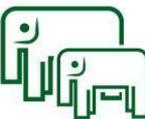
# Положительные эффекты физической активности 1

- увеличение количество шагов – положительная динамика уровня холестерина;
- аэробные нагрузки короткой интенсивности – снижение риска сердечно-сосудистой патологии;
- аэробные нагрузки и упражнения на сопротивление (4 недели) – снижение жесткости стенки аорты;



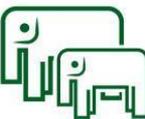
# Положительные эффекты физической активности 2

- велотренировки (4 недели) – снижение уровня триглицеридов плазмы;
- сочетание аэробных нагрузок и упражнений на сопротивление – мобилизация жира и увеличение аэробного резерва;
- короткие анаэробные нагрузки (на сопротивление) – снижение артериального давления и замедление частоты сердечных сокращений;



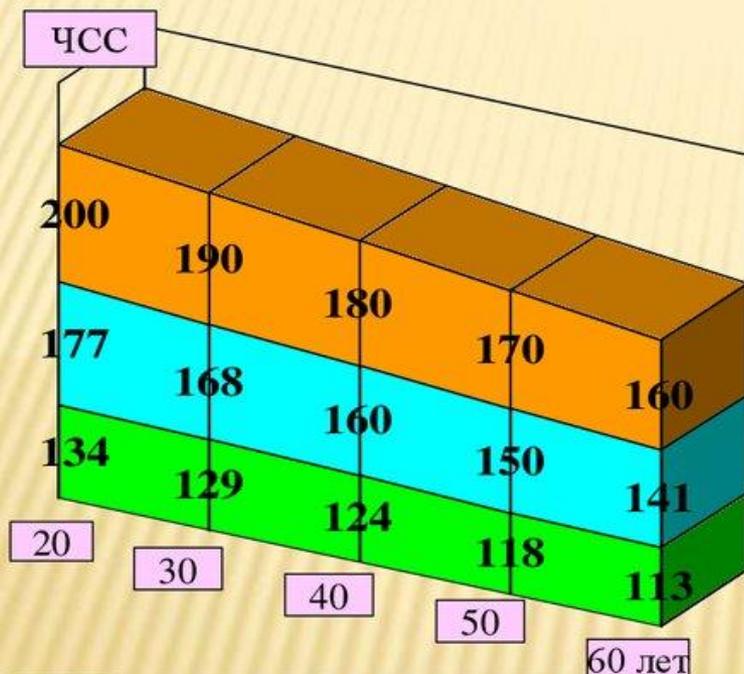
# Положительные эффекты физической активности 3

- упражнения на сопротивление – снижение мышечной слабости, увеличение чувствительности к инсулину; повышение качества жизни.



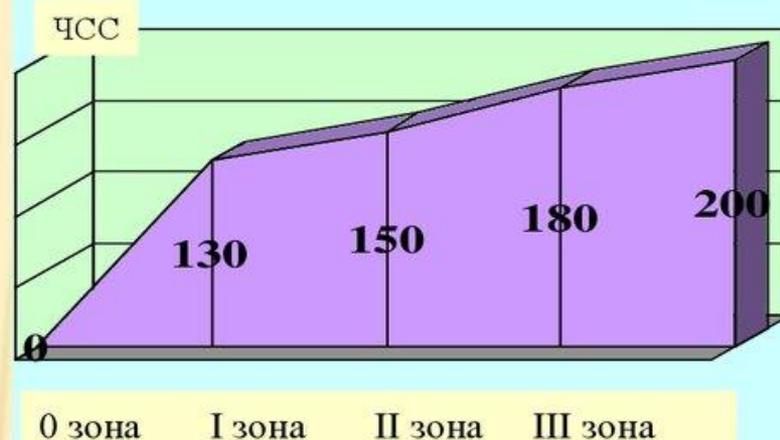
# ИНТЕНСИВНОСТИ НАГРУЗОК В УСЛОВИЯХ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ ЗАНЯТИЙ

Зоны тренировочных нагрузок по ЧСС у лиц разного возраста

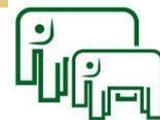


- Зона малых нагрузок
- Зона оптимальной нагрузки
- Зона больших нагрузок

Зоны тренировочных нагрузок по ЧСС



- 0 зона – **компенсаторная**
- I зона – **аэробная** (энергия вырабатывается за счет окислительных процессов)
- II зона – **смешанная** (аэробные + анаэробные механизмы образования энергии)
- III зона – **анаэробная** (распад энергетических веществ при недостатке O<sub>2</sub>)



	<b>Зона пульса (в % от максимального)</b>	<b>Воздействие на организм</b>	<b>ЧСС по формуле "220-возраст" (уд. / мин.)</b>
	<b>100% максимальный пульс</b>		<b>186</b>
	<b>90% - 100% зона VO2 (максимальная нагрузка)</b>	<b>Максимальная нагрузка помогает повысить отдачу энергии и скорость</b>	<b>172 - 186</b>
	<b>80% - 90% анаэробная зона (силовая тренировка)</b>	<b>Улучшает физическую выносливость</b>	<b>159 - 172</b>
	<b>70% - 80% аэробная зона (бег, велоспорт)</b>	<b>Высокая нагрузка способствует повышению кардио- выносливости</b>	<b>145 - 159</b>
	<b>60% - 70% начало жиросжигающей зоны (быстрая ходьба, гимнастика)</b>	<b>Средняя нагрузка повышает выносли- вость и оптимально сжигает калории</b>	<b>132 - 145</b>
	<b>50% - 60% зона легкой активности (утренняя зарядка, разминка)</b>	<b>Низкая нагрузка развивает аэробную базу и помогает восстановиться</b>	<b>118 - 132</b>



# ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ – ЗАЛОГ ЗДОРОВЬЯ!

СДЕЛАЙТЕ ФИЗИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕОТЪЕМЛЕМОЙ ЧАСТЬЮ ВСЕЙ ЖИЗНИ



18 ЛЕТ

Любая нагрузка



1 × 5  
час р/нед.



18–65 ЛЕТ

Умеренная нагрузка



30 × 5  
мин р/нед.

Высокая нагрузка



20 × 3  
мин р/нед.

8-12 повторений



8–10 × 3  
упражнений р/нед.



СТАРШЕ 65

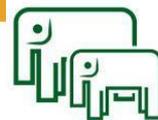


Нагрузка как для остальных взрослых



Необходима консультация с врачом

РЕГУЛЯРНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕЙ ЖИЗНИ ПОМОГАЕТ ЖИТЬ ЛУЧШЕ И ДОЛЬШЕ



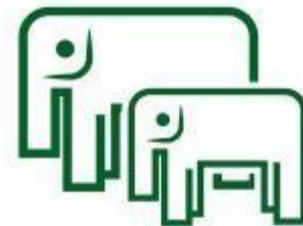
# Fitrace

- травмы опорно-двигательного аппарата, аритмии и внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, бронхоконстрикция;
- синдром перетренированности, то есть дезадаптация к чрезмерным физическим нагрузкам без адекватного отдыха;
- длится месяцами, включая тяжелые симптомы на эндокринном, а также иммунологическом, неврологическом и психологическом уровнях;
- повышение уровня гормонов стресса, противовоспалительных цитокинов и активных форм кислорода;
- инфекции верхних дыхательных путей



# Гиподинамия





**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

**Ильницкий Андрей Николаевич  
Коршун Елена Игоревна  
+7-905-737-08-09**

**Telegramm канал @ProageTV  
Инстаграм #center\_gerontology**

**[www.gerontolog.info](http://www.gerontolog.info)**