### ХРОНОПИТАНИЕ

А.Н.Ильницкий



#### 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 1є имеют значительно более низкую приспособляемость к среду.



# 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 обусловливает постпрандиальные реакций 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).

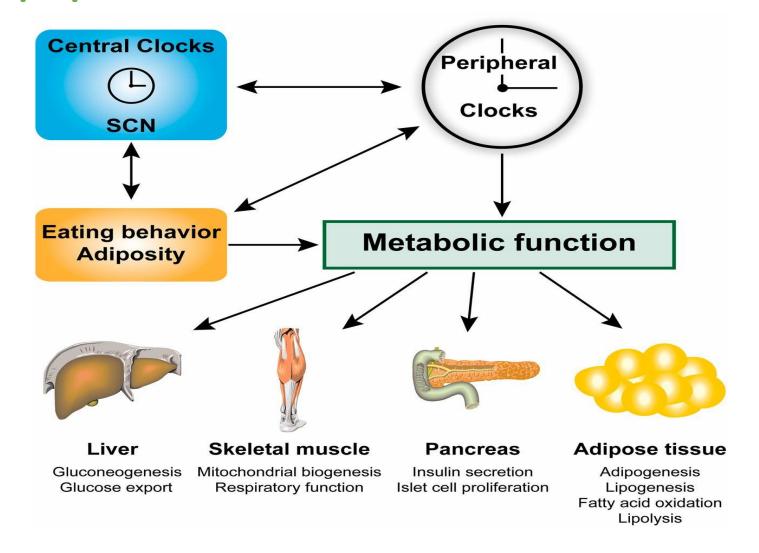


# Биологические часы — сложная многоуровневая система всего организма





# Взаимоотношения между центральными и периферическими биологическими часами





# Молекулярная регуляция циркадных ритмов

- автономный осциллятор, который производит циркадные ритмы, наблюдаемые на всех уровнях организции 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 периферийными 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 ьолезнь 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 глюкагона плазмы, что само по себе является фактором риска развития диабета;
- повышенный уровень глюкагона 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

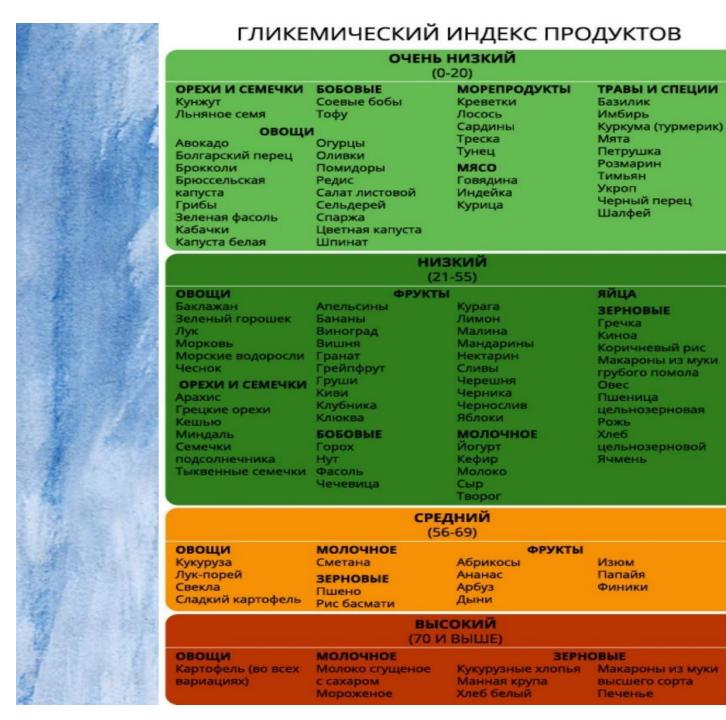
- когда большая часть дневных потребностей в калориях потреблялась за ужином, заболеваемость диабетом у пожилых мужчин и женщин была в 2 раза выше;
- в группе пациентов, которая потребляла больше калорий за завтраком, наблюдалось большее снижение уровня глюкозы и инсулина в крови натощак по сравнению 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/высококалорийны 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.

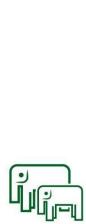


### 2). Гликемический индекс

- 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

- 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 плазмеметаболиты липидов;
- заметные ритмы в уровне свободных жирных кислотах 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.



### Заключение. 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.



#### СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

