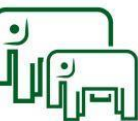
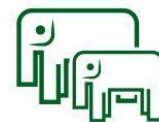


# ВОЗРАСТ И ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА. СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ. ВОСПАЛЕНИЕ И ВОЗРАСТ

А.Н.Ильницкий, Э.В.Фесенко



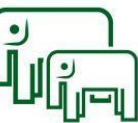
**КОГДА СТАРЕНИЕ НЕБЛАГОПОЛУЧНО:  
СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ И САРКОПЕНИЯ  
КАК ФАКТОРЫ КОМПОЗИЦИИ ТЕЛА**



# Определение

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

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



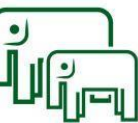
# Концепты выявления синдрома старческой астении

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



# Фенотипическая модель

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



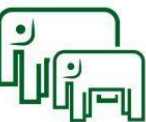
# Модель накопления дефицитов

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



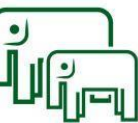
# Проблемы распространенности 1

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



# Проблемы распространенности 2

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





# Общие закономерности распространённости

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



# Синдром старческой астении и отрицательные исходы для здоровья

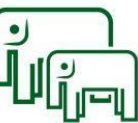
При синдроме старческой астении увеличиваются риски формирования следующих состояний и исходов:

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



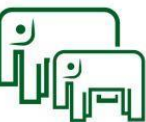
# Начинается в среднем возрасте!

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



# Опорные положения

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



# Саркопения: определение 1

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

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



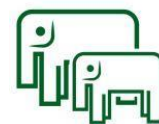
## Саркопения: определение 2

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



# Саркопения значима с точки зрения коморбидности

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



# Последствия саркопении

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

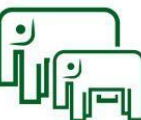




# Факторы риска

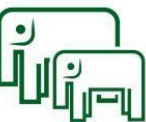
- возраст;
- плохое питание;
- длительная иммобилизация;
- сахарный диабет II типа, ожирение;
- когнитивный дефицит (исключается доброкачественное когнитивное снижение);
- дефицит витаминов D и B12;
- поведенческие факторы (курение, алкоголь), приводящие к развитию синдрома преждевременного старения.

P.J.Atherton, 2012



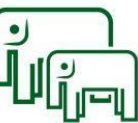
# Этиопатогенез 1

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



## Этиопатогенез 2

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



# Саркопения как митохондриальная патология

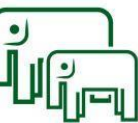
- возрастные изменения мышечной ткани ассоциированы со снижением регуляторной активности митохондрий;
- изменение соотношения анти-/прооксидантные молекулы, метаболизма кальция, ROS-сигнализации;
- усиление процессов апоптоза, аутофагии в результате инверсии жизненного цикла митохондрий.

А.М.Josef, 2019



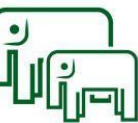
# Ключевые позиции патогенеза первичной саркопении

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



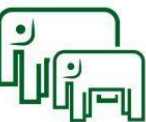
# Патоморфология

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



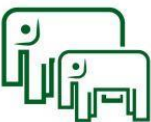
# Клиника

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



# Скрининг саркопении

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





# Диагностика

- мышечная сила менее 16 кг для женщин и менее 27 кг для мужчин (по данным кистевой динамометрии) или уровень физической работоспособности 8 или менее пунктов по данным теста Short Physical Performance Battery
- мышечная масса/рост<sup>2</sup> – менее 5,5 кг/м<sup>2</sup> для женщин и менее 7,26 кг/м<sup>2</sup> для мужчин (по данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии);



## Просто, но достоверно

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

*Низкая мышечная масса*

< 21,1 см для мужчин

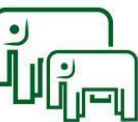
< 19,2 см для женщин.

*F, Landi et al., 2013*



# Лабораторная диагностика

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



# Алгоритм диагностики

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



# Синдромальная дифференциальная диагностика

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



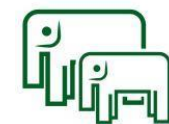
# Клинические параметры дифференциальной диагностики

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

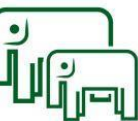


# Лабораторные параметры дифференциальной диагностики

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



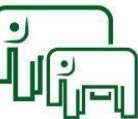
# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ НЕБЛАГОПОЛУЧНОГО СТАРЕНИЯ. МЫШЦЫ КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН





# Мышцы как эндокринный орган

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

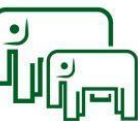


# Кости и мышцы как единый комплекс

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

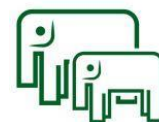
Баланс между формированием и распадом поддерживается:

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

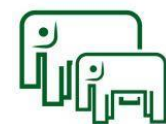


# Регулярная физическая активность (резилиенс-гимнастика)

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



# Резилиенс-диета

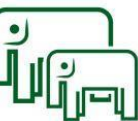


# Общая характеристика резилиенс-диеты 1

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

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

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



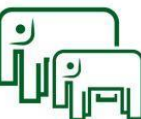
# Общая характеристика резилиенс-диеты 2

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

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

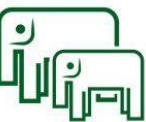
б. ограничение приема клубневых культур (например, разрешено не более 50 гр. картофеля в сутки),

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



# Общая характеристика резилиенс-диеты 3

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



# В составе диеты - прорезилиенты

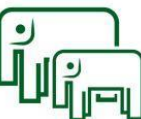
- природные компоненты;
- принимают участие в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, снижают уровень аффективных нарушений, тем самым приводя к повышению жизнеспособности;
- для противодействия оксидативному стрессу, ассоциированного с ишемическими явлениями в тканях, также крайне важна поддержка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





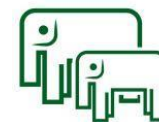
# Клеточные хроноблокаторы

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



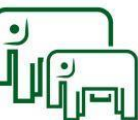
# При отсутствии резилиенс-диеты и резилиенс-гимнастики

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



# Биомеханика и биохимия взаимодействия кости и мышцы

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

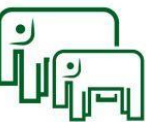


# Миокины 1

## 1) Интерлейкины:

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

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

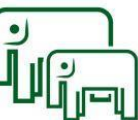


# Миокины 2

## 1) Факторы роста:

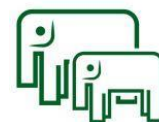
- IGF-1 – активируется на фоне физической активности – активизация остеобластов – восстановление костной ткани;
- IGF-2 – экспрессируется в ответ на повреждение мембран – активизация остеобластов;
- FGF-21 – экспрессируется в мышцах в ответ на инсулин – способствует резорбции костной ткани.

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



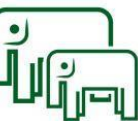
# Остеокины

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



# АДИПОКИНЫ

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



# Эффекты сочетания резилиенс-диеты и резилиенс-гимнастики

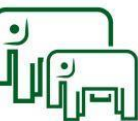
- регуляция хронического иммунного воспаления;
- остеоциты – увеличение потребления кальция костной тканью – активация всех остеоцитов – активное высвобождение остеокинов – активация остеобластов, ингибирование продукции жирных кислот;
- FGF23 – снижение продукции свободных радикалов в костях и мышцах;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



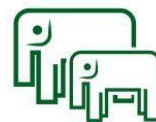


# Принципиальные позиции

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

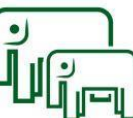


# ГОРМОН РОСТА



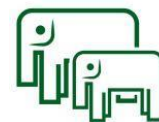
# История вопроса и исследования

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



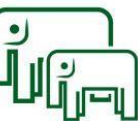
# Трансляционная геронтология и гормон роста

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



# Применение в терапии саркопении

- 56 исследований на людях в 1990-х годах показали, что введение гормона роста оказывает анаболическое воздействие на состав тела с увеличением мышечной массы тела на 4,7 кг, плотности поясничного отдела позвоночника на 0,02 г / см<sup>2</sup> и уменьшением жировых отложений на 3,5 кг;
- терапия гормоном роста безопасна и приемлема для пациентов с дефицитом гормона роста в контексте заболевания гипофиза у отдельных пациентов, однако ее использование в качестве лечения возрастной потери мышечной массы/саркопении не рекомендуется из-за опасений по поводу долгосрочной безопасности, в частности влияния на кардиометаболические показатели (артериальная гипертензия, резистентность к инсулину) и здоровье опорно-двигательного аппарата (артриты), а также потенциальных опасений по поводу риска развития рака.

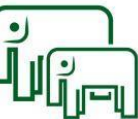


# Применение в терапии синдрома старческой астении

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

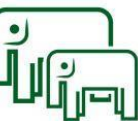


# АДРЕНАЛОВАЯ ОСЬ



# Синдром Кушинга как модель преждевременного старения

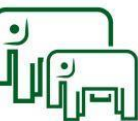
- синдром Кушинга характеризуется избытком глюкокортикоидов (ГКС);
- слабость проксимальных мышц является ключевым отличительным признаком болезни Кушинга;
- эндогенная болезнь Кушинга является редким заболеванием, и она демонстрирует мощное воздействие глюкокортикоидов на целый ряд тканей, таких как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





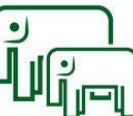
# Глюкокортикостероиды и старение

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



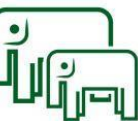
# Физиологический диапазон глюкокортикостероидов и старение

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



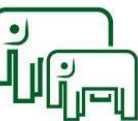
# Препараты, модулирующие эффекты глюкокортикостероидов

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



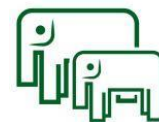
## Половые гормоны.

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



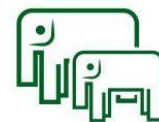
# Эстроген и композиция тела

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



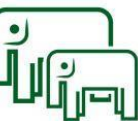
# Менопаузальная терапия vs Физическая активность

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



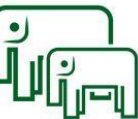
# Менопаузальная гормональная терапия и мышечная сила

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



# Нормализация менопаузы

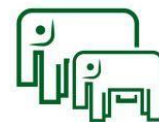
- инициатива по охране здоровья женщин в июле 2012 года, в которой рассматривались риски и преимущества гормональной терапии для уменьшения остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, была преждевременно прекращена из-за абсолютного увеличения риска 12 дополнительных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



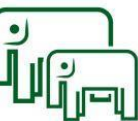


# Нормализация андропаузы

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

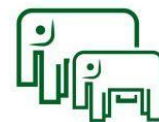


# ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



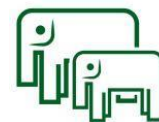
# Тиреоидный обмен, возраст и патология

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



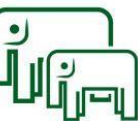
# Перспективы лечения

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



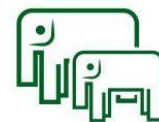
# Субклинический гипотиреоз по уровню ТТГ (мЕд/л)

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



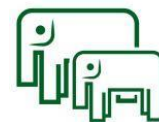
# Интерпретация 1

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



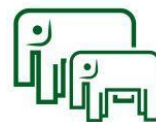
## Интерпретация 2

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



# Интерпретация 3

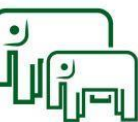
- ТТГ 4,0 – 10,0 мЕд/л – Уровень ТТГ, как правило, соответствующий субклиническому гипотиреозу. Имеющиеся исследования не позволяют сделать однозначный вывод о необходимости назначения заместительной терапии в этой ситуации. **Общепринято, что заместительная терапия показана при беременности и её планировании.**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





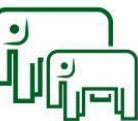
# Опасности субклинического гипотиреоза

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



# Решение о заместительной терапии

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



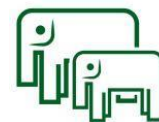
# Дозировка заместительной гормональной терапии

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

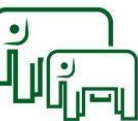


# Эутирокс

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

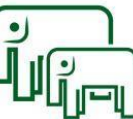


# ВИТАМИН D

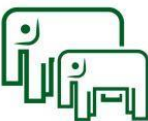


# Перспективы применения

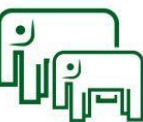
- витамин D является жирорастворимым, участвует в усвоении минералов в кишечнике, включая кальций, а также и фосфат;
- женщины в постменопаузе с дефицитом витамина D имеют повышенный риск снижения мышечной силы и физической работоспособности по сравнению с недефицитной контрольной группой;
- концентрация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



# ВОСПАЛЕНИЕ И ВОЗРАСТ



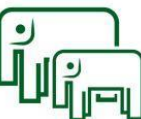
# Классическое воспаление





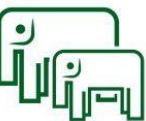
# Новые функции воспаления 1

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



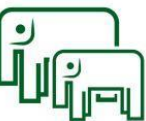
# Новые функции воспаления 2

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



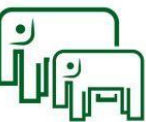
# Воспаление и одиночество

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



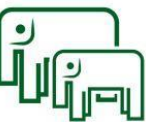
# Воспаление и социальный опыт

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

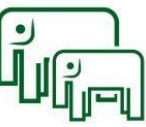


# Воспаление и депрессия

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



# ВОСПАЛЕНИЕ И ПИТАНИЕ



# «Западная» диета и мозг 1

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



## «Западная» диета и мозг 2

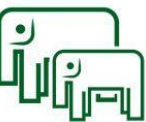
- диета с высоким содержанием сахара приводит к повышению инсулинорезистентности и вызывает диабет;
- нерегулируемый уровень сахара в крови вызывает эндотелиальную дисфункцию, которая способствует развитию атеросклероза;
- помимо атерогенного эффекта, высокий уровень глюкозы в крови также вызывает глюкоксичность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





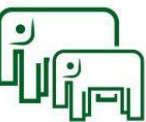
# Западная диета и нейровоспаление 1

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



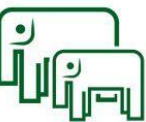
# Нейровоспаление 2

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



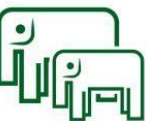
# Системное воспаление 1

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



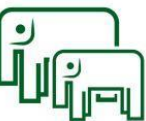
# Системное воспаление 2

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



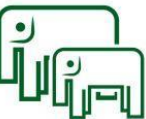
# Системное воспаление 3

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

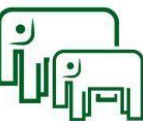
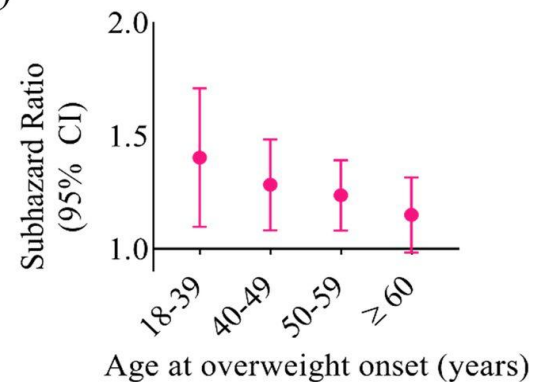
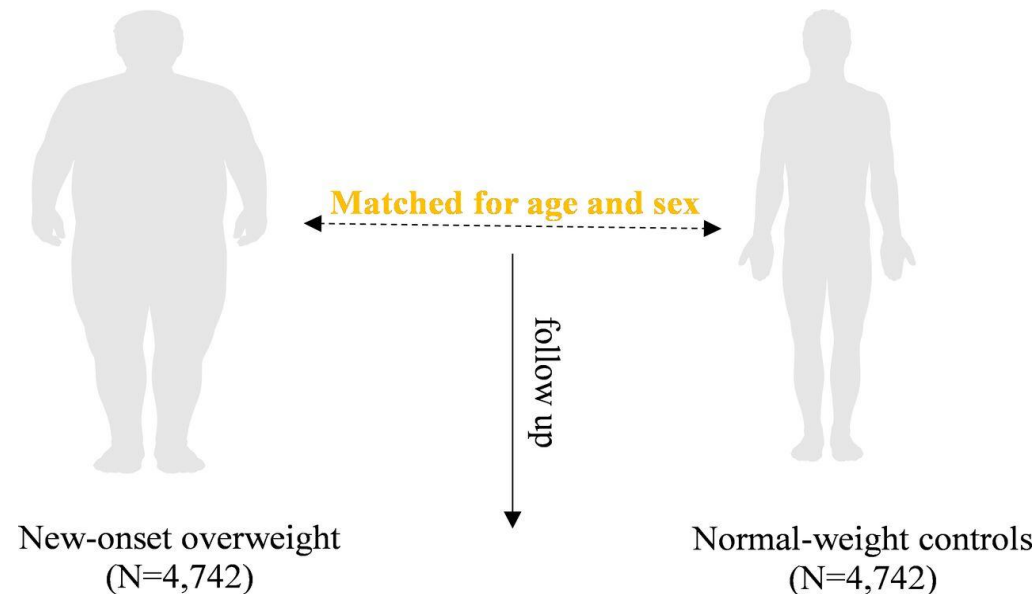


# Системное воспаление 4

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



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



# Питание и митохондриальная патология

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





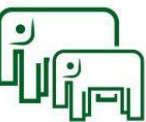
# Инсулинорезистентность

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



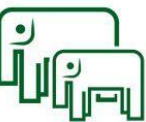
# Мозговые нейротрофины

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



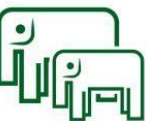
# Эпигенетическая регуляция

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



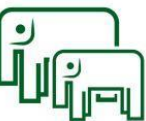
# Часы Хорвата

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



# Эпигенетика питания

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



# Компоненты питания (нутриенты), потребление которых необходимо снизить

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



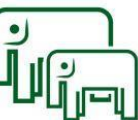
# Компоненты питания (нутриенты), потребление которых необходимо увеличить

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



# Направления нутрицивной реабилитации при возрастной патологии

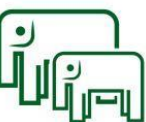
- гемопротекция,
- респираторная реабилитация,
- миокардиопротекция,
- вегетативная защита,
- иммунореабилитация,
- реабилитация при посттравматическом стрессовом расстройстве.





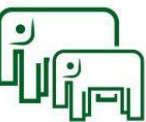
# Гемопротекция 1 (медь)

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



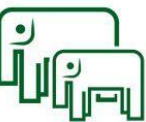
## Гемопротекция 2 (цинк)

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



# Гемопротекция 3 (МСМ)

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



# Сера



участие в синтезе гемоглобина, которым богаты эритроциты

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

выраженное антиоксидантное действие

участие в синтезе инсулина

нормализация дыхания клеток организма

поддержание эластичности и упругости кожи, активация роста волос и ногтей

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

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

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



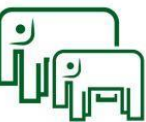
# Нутритивная гемопротекция

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



# Респираторная реабилитация 1 (L-аргинин)

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



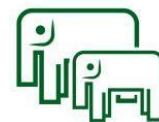
# Респираторная реабилитация 2 (янтарная кислота)

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



# Респираторная реабилитация

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

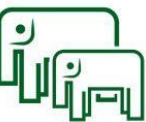




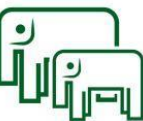
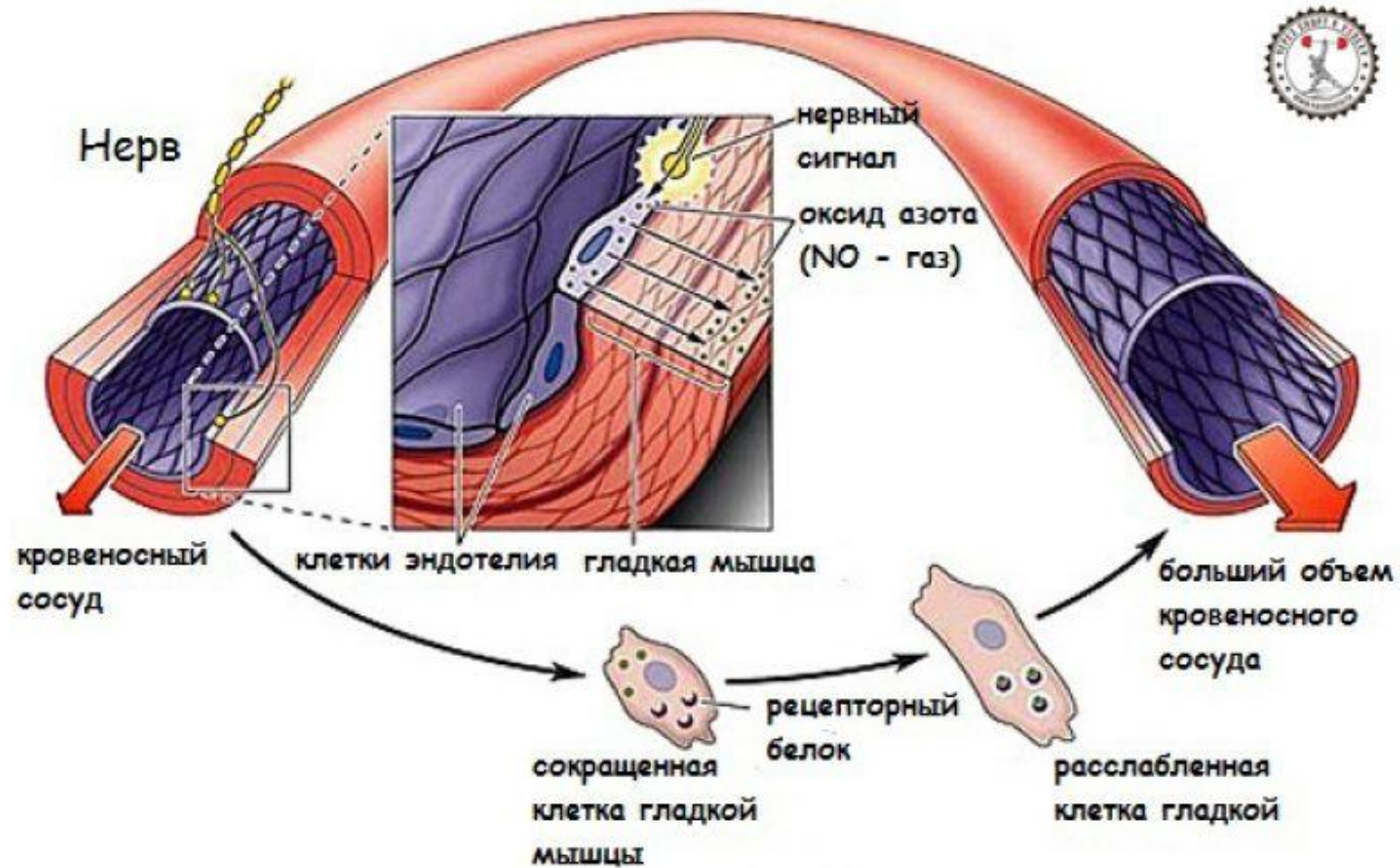
# Миокардиопротекция 1

Миокардиальная поддержка за счет:

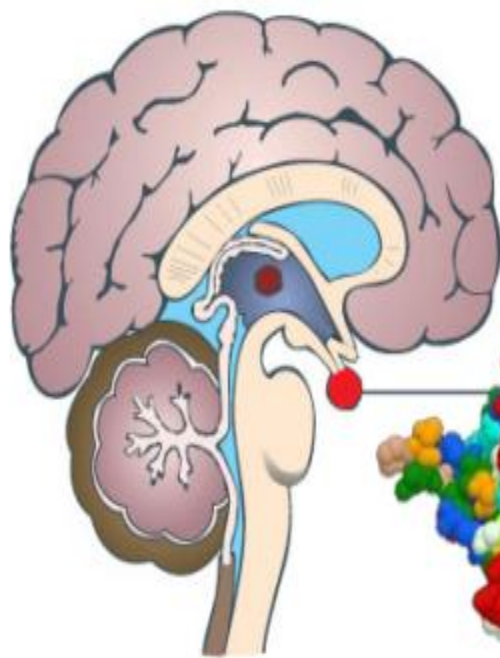
- 1) аргинина,
- 2) комплекса ингибиторов оксидативного стресса,
- 3) цинк-опосредованная модуляция локального иммунного ответа.



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

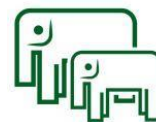


# Стимулятор гормона роста



## Гормон роста (соматотропин)

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

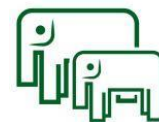


# Селен как антиоксидант



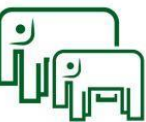
# Нутритивная миокардиопротекция

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



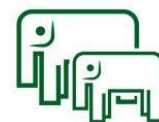
# Вегетативная защита 1 (бета-аланин)

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



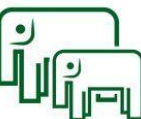
# Вегетативная защита 2 (бета-аланин)

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



# Бета-аланин как один из регуляторов продукции нейротрансмиттеров

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





# Классификация нейротрансмиттеров

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



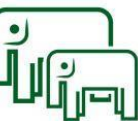
# Нутритивная вегетативная защита

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



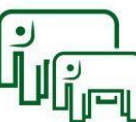
# Иммунореабилитация 1 (цинк)

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



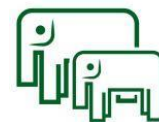
# Иммунореабилитация 2 (цинк)

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



# Нутритивная иммунореабилитация

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



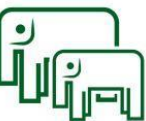


**ЦЕРЕБРУСТИМ КАК ОСНОВА НУТРИТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ  
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ**  
(источник таурина и гуараны)



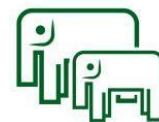
# Таурин 1

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



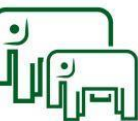
# Таурин 2

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

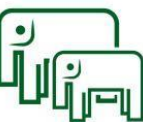




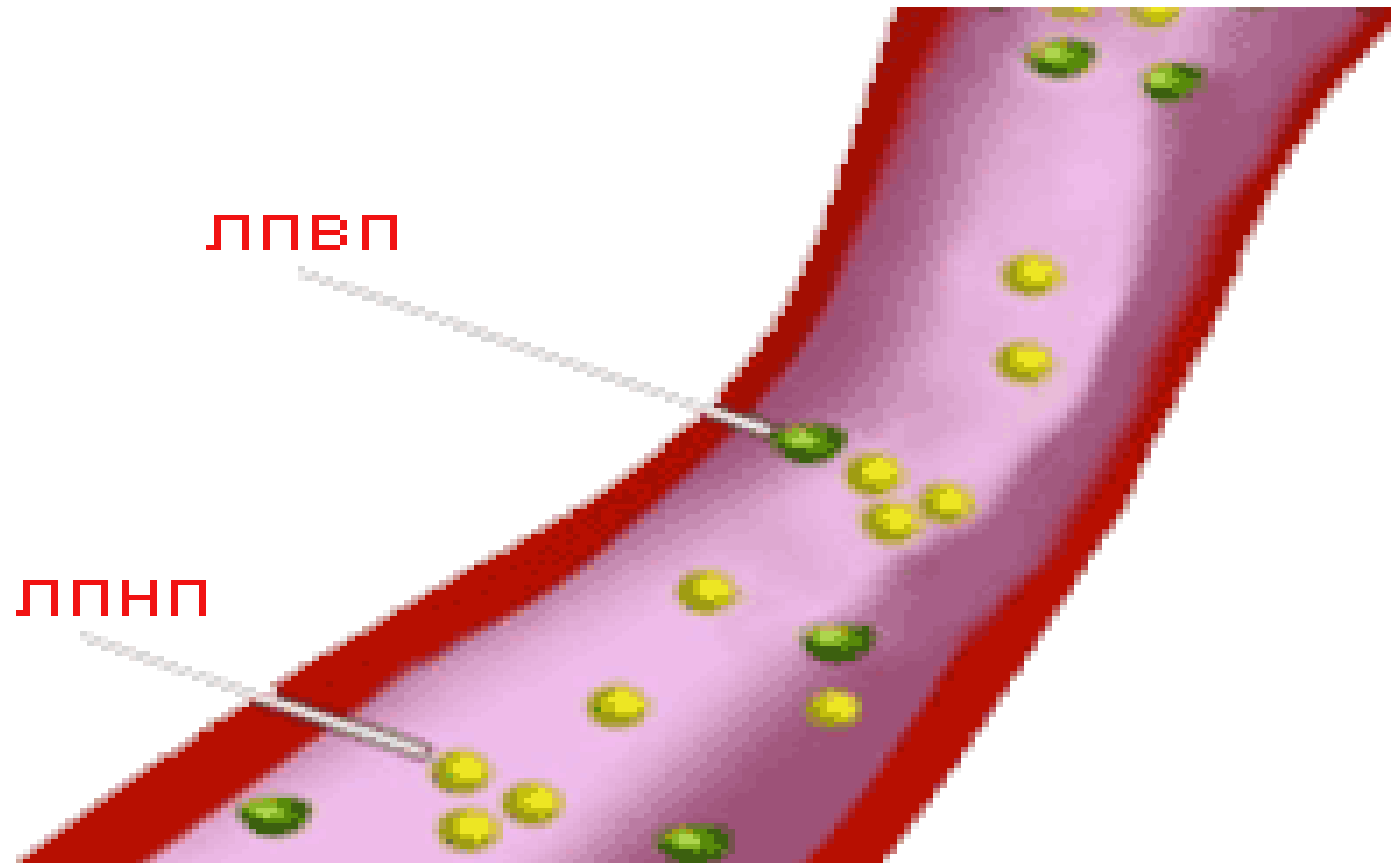
# Пост и рестриктивная диета: поступление таурина сокращается на 1/3



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



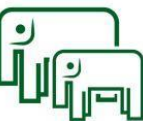
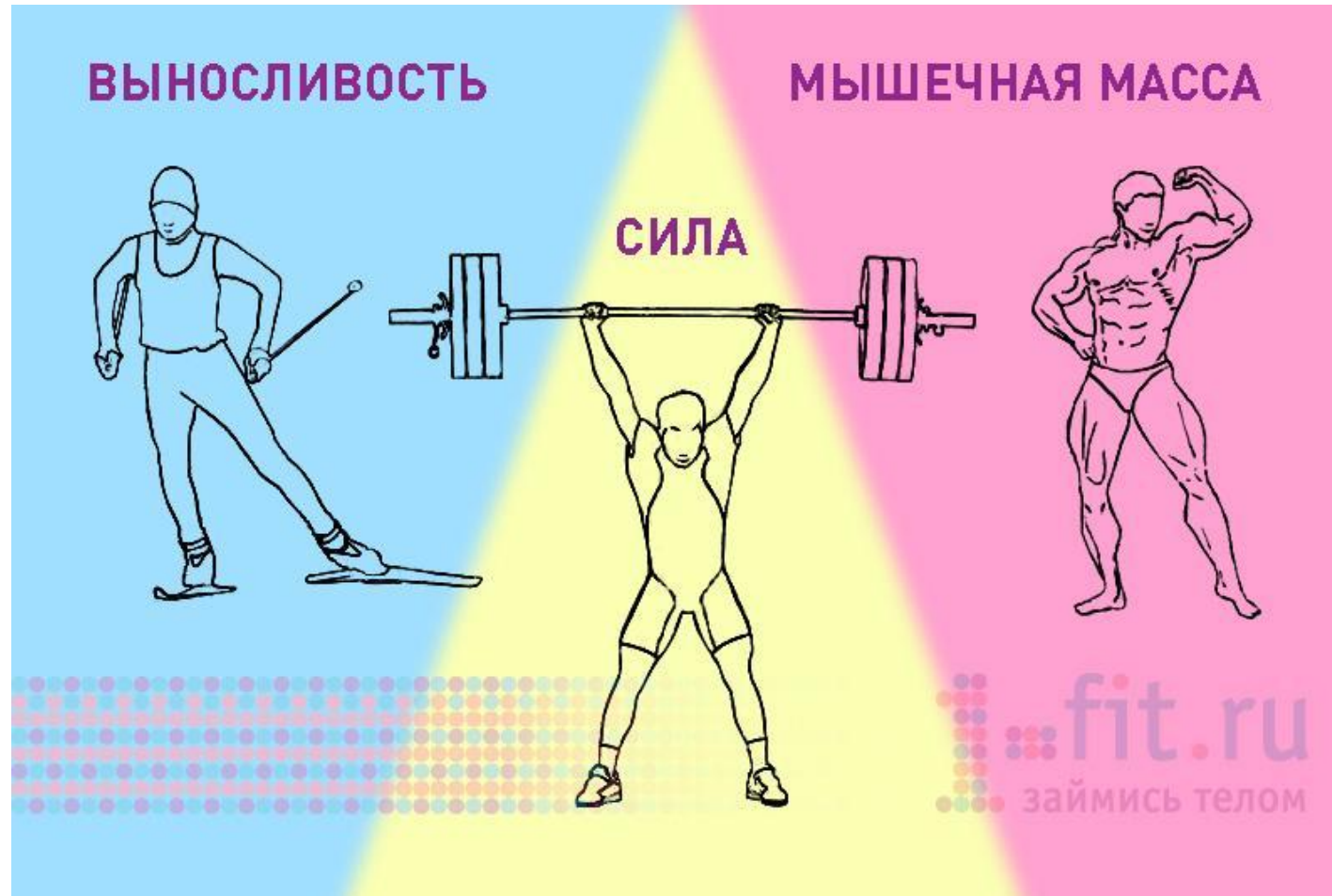
# Профилактика ИБС при повышенном содержании липопротеинов низкой плотности



# При подготовке к операции: таурин, глутамин, аргинин

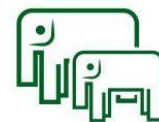


# Повышает мышечную силу и выносливость, физическую работоспособность

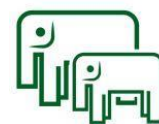


# Гуарана

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

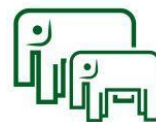


# Плоды гуараны – источник сырья



# Показания 1

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





## Показания 2

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



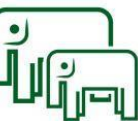
# Противопоказания

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



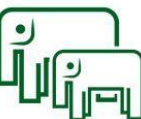
# Способ применения

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



# Нутритивная реабилитация при ПТСР

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



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

