

© Пальцын А.А., 2019

УДК 616-092

Пальцын А.А.

Старость без болезней

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия последипломного образования»,

123995, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1

Наиболее распространенные неинфекционные болезни современного мира: метаболический синдром, диабет 2-го типа, хронические респираторные заболевания, церебро- и сердечно-сосудистые болезни, болезнь Альцгеймера и другие деменции, депрессии, опухоли, саркопения, остеопороз имеют общий механизм нарушения гомеостаза — окислительный стресс. Другая, объединяющая эти болезни черта — пожилой и старческий возраст пациентов. Связываются эти характеристики снижением адаптивных способностей организма, развивающемся по мере увеличения числа прожитых лет. Связь, в принципе, неизбежная, но в конкретности поддающаяся, как всё живое, влиянию среды. В статье представлены некоторые наиболее известные приемы создания такой среды (образа жизни), которые могут исключить или отодвинуть (нередко на годы) начало болезней.

Ключевые слова: старение; физические нагрузки; образ жизни; диета; антиоксиданты; гормезис; окислительный стресс; долголетие.

Для цитирования: Пальцын А.А. Старость без болезней. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(2): 123-131.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.123-131

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, lrrp@mail.ru

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.05.2018

Paltsyn A.A.

AGEING WITHOUT DISEASES

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia;

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 123995, Russia

The most common noninfectious diseases of the modern world, including metabolic syndrome, type 2 diabetes, chronic respiratory diseases, cerebrovascular and cardiovascular diseases, Alzheimer's disease and other dementias, depression, tumors, sarcopenia, and osteoporosis, share a mechanism of homeostatic disorders, oxidative stress. Another common feature of these diseases is the old and senile age of patients. These characteristics are linked with impaired adaptability, which develops with older age. In principle, this combination is inevitable but the environment can influence it like all life. The article presents some of the most well-known techniques for creating such an environment (lifestyle) that could exclude or postpone (often for years) the onset of disease.

Keywords: aging; exercise; lifestyle; diet; antioxidants; hormesis; oxidative stress; longevity.

For citation: Paltsyn A.A. Ageing without diseases. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2019; 63(2): 123-131. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.123-131

For correspondence: Paltsyn A.A., e-mail: lrrp@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 15.05.2018

Разрешите доложить
Коротко и просто,
Я большой охотник жить
Лет до девяноста.
А. Твардовский «Василий Теркин»

Начинаю статью объяснением названия. Формально говоря, старость без болезней (СББ) также невозможна, как жизнь без смерти. Однако, я хочу названием в большей степени отразить цель усилий, нежели их результат. Стремление к абсолютной цели принесет пуск и не абсолютный, но существенный результат — увеличит продолжительность здоровья.

Возраст — главный фактор риска многих наиболее распространенных болезней человека. Это положение определяет актуальность медицинских усилий по обеспечению СББ. В аббревиатуре СББ имеется в виду комплекс заболеваний смертельных или значительно снижающих качество жизни. «Комплексное» направление не менее важно, чем профилактика и лечение конкретных болезней пожилого возраста. Одновременно предотвращать развитие многих весьма вероятных болезней крайне привлекательно. Но, реально ли это, можно ли и какими действиями этого добиться? Попытаюсь ответить на этот непростой вопрос, обсуждая только образ жизни и не касаясь медикаментозного лечения, как правило, специфического для каждой болезни. Рассмотрим некоторые данные экспериментов и клинических наблюдений.

Изменение образа жизни и успехи медицины увеличили среднюю продолжительность жизни [1] с 45 лет (в начале XX века) до 77 лет (в начале XXI века). Однако это увеличение продолжительности жизни не означает увеличения срока СББ. Распространение хронических болезней и улучшение их диагностики (большая выявляемость) снижают пафос роста долголетия в XX веке. Речь идет о таких заболеваниях как метаболический синдром, диабет 2-го типа, хронические респираторные заболевания, церебро- и кардиоваскулярные болезни, болезнь Альцгеймера и другого генеза деменции, депрессии, опухоли, саркопении, остеопороз. Считается, что в Англии доля больных мужчин с 1995 г. по 2006 г. увеличилась от 20 до 40% [2]. Очень вероятно, что общей причиной этих бед является известный факт возрастного снижения способности к адаптивному гомеостазу [3].

Клеточный гомеостаз находится под постоянным воздействием реактивных форм кислорода и азота (ROS и RNS). Они образуются эндогенно в процессе клеточного метаболизма или в результате действия экзогенных причин: лекарств, ксенобиотиков, радиации. Эндогенные ROS и RNS — это нормальные, абсолютно необходимые для жизни продукты обмена, регуляторы многих физиологических процессов и адаптивного ответа на патогенные факторы. В то же время ROS и RNS могут изменять макромолекулы: белки, липиды, сахара, ДНК и РНК. В зависимости от глубины повреждения окисленные макромолекулы репарируют-

ся или устраняются. При избыточной продукции ROS и RNS или недостаточности системы репарации/деградации развивается оксидативный стресс — главный фактор всех, перечисленных выше болезней старости, по современным понятиям. Получается, что наша жизнь и наша смерть обеспечиваются одним и тем же веществом — кислородом.

Это положение обязывает врача много знать, многое уметь и ещё больше думать. Повреждающий организм оксидативный стресс отличается от обеспечивающего жизнь дыхания всего лишь количественно. Поэтому главная задача в поддержании здоровья — избегать стрессовой ситуации: токсических концентраций ROS и RNS. Не забывать, в то же время, что без образования ROS и RNS жизнь невозможна. Сохранение жизни при постоянных и неизбежных изменениях её условий обеспечивается постоянными приспособлениями окислительно-восстановительных процессов к этим изменениям. Если изменение не превышает величины (порога), допускающей возврат к исходному состоянию — репарации или устранения всех окисленных макромолекул — гомеостаз сохраняется. Более того, появляется возможность восстанавливать гомеостаз даже при большем его нарушении, при образовании ROS и RNS в больших количествах. Так осуществляется важнейшая приспособительная реакция, называемая гормезисом. Однако всё живущее умирает, гормезис отодвигает момент, но не устраняет неизбежный факт возрастного накопления модифицированных макромолекул. Это выражается, в частности, в том, что замечательное свойство гормезиса, как и всё живое, подчиняется закону времени — снижается с возрастом. Дрозофилы успешно справляются с хронически повторяющимся окислительным стрессом, гормезис обеспечивает им удаление окисленных белков. Однако, такой стресс существенно сокращает продолжительность их жизни [4]. Возрастное снижение адаптивного гомеостаза характерно для живых существ от дрожжевой клетки до человека [3].

Является ли в такой ситуации увеличение прожитых лет неразрывно связанным с подверженностью болезням или возможно годы человеку оставить, а от болезней избавиться? Уже до углубления в медицинскую литературу по опыту жизни видится ответ — возможно. Рассмотрим некоторые пути к достижению этого привлекательного результата. Сегодня в качестве главной стратегии достижения СББ обсуждаются различные варианты создания гормезисного эффекта в тканевом дыхании.

Оказалось, что очень простым и даже экономически выгодным приемом — ограничением пищи (умеренным питанием) на 30-60% к *ad libitum*, можно увеличить срок жизни многих беспозвоночных: дрожжей,

нематод, насекомых. Это интересно, но далеко от здравоохранения. Однако принципиально такие же наблюдения были сделаны и на гораздо более близком к человеку объекте: грызунах. Сокращение рациона на 30 и 60%, начатое в молодом возрасте, вызывало соответствующее уровню питания (т.е. на 30 и 60%) увеличение срока жизни мышей [5]. Такой же режим питания у мышей с возраста 12 мес продлевал жизнь меньше, только от 10 до 20% [6]. Умирают мыши очень часто (в 70–80% случаев) от опухолей. Оказалось, что умеренное питание мышей ингибирует развитие спонтанных, а также химически и радиационно-индуцированных опухолей [7]. Умеренное питание предотвращало развитие диабета, аутоиммунных и респираторных заболеваний, развитие нейродегенерации (накопление β -амилоида), усиливало нейрогенез при экспериментальных болезнях Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона и при инсульте [8]. Сокращение рациона на 30% у взрослых молодых макак-резусов увеличивало продолжительность их жизни [9].

В самой общей форме механизм благотворного действия умеренного питания на здоровье понятен и, по-видимому, играет свою роль во всем царстве животных, не исключая человека. Активность всех живых существ включается и усиливается голодом — энергетическим стрессом. Голод самый постоянный (в эволюции) стрессовый фактор. И соответственно вызывает антистрессовую реакцию, мобилизующую защитные силы организма. Стимулирует эффективные пути метаболизма и блокирует менее эффективные. Усиливает биогенез митохондрий и экспрессию в них антиоксидантов [10]. Такие события не только устраняют последствия стресса, но и повышают по принципу гормезиса стрессоустойчивость. Поскольку адаптивный ответ развивается в митохондриях, его называют митогормезисом [11].

Сегодня имеется большое число свидетельств, положительного влияния умеренного питания на здоровье человека. Оправдываются приписываемые Гиппократу слова: «есть больному — кормить болезнь». Так при метаболическом синдроме голодание через день в течение 2 мес снижало сердечный ритм в покое и такие показатели риска сердечно-сосудистых заболеваний, как содержание в крови глюкозы, инсулина и гомоцистеина [12].

Сотрудники университета Юта (M. Lefevre и др.) исследовали липидный обмен и кровяное давление у здоровых с нормальным ИМТ (индекс массы тела) мужчин и женщин после сокращения калорийности пищи на 25% в течение 6 мес. Обнаружили снижение массы тела и уменьшение на 29% десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Проведенное позже исследование действия 25% сокращения калорийности пищи, но осуществлявшееся в течение 2 лет, по сути, подтвердило данные M. Lefevre с сотрудниками, добавив к благоприятным эффектам умеренного питания существенные снижение содержания TNF α [14].

Исследования любых влияний на продолжительность жизни человека осложняются многими обстоятельствами. Одно из них — величина этой продолжительности, могущая заметно превзойти срок жизни исследователя. Конечно, трудной задачей является и строгость многолетнего соблюдения обследуемыми условий эксперимента. Тем не менее, в нашей теме имеется результат наблюдения L. Fontana с сотрудниками [15], показавшими, что умеренное питание в течение 3—15 лет, даже, если не продлевает жизнь, то существенно снижает возможность атеросклероза сократить срок жизни. В тестовой и контрольной группах этого исследования было по 18 участников в возрасте 35–82 года, средний возраст 50 ± 10 лет. Рацион тестовой группы содержал все незаменимые продукты с энергоемкостью 1112—1958 ккал/день. Широкий набор овощей, фруктов, орехов, молочных продуктов, яиц, белки пшеницы и сои, мясо ($\approx 26\%$ кал за счет белка, $\approx 28\%$ кал за счет жиров, и $\approx 46\%$ кал за счет углеводов). Исключались трансжиры и высоко гликемические продукты. Почти в 2 раза более калорийной (1976—3537 ккал/день) была типичная американская диета в группе контроля ($\approx 18\%$ кал за счет белка, $\approx 32\%$ кал за счет жира и $\approx 50\%$ кал за счет углеводов). Через 6 лет такого пищевого режима обнаружены следующие различия групп. Индекс массы тела в группе с умеренным питанием 19.6 ± 1.9 кг/м²; в контроле 25.9 ± 3.2 кг/м². Содержание жира (по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) в группе умеренного питания $8.7 \pm 7\%$; в контроле $24 \pm 8\%$. В группе умеренного питания, существенно ниже было содержание в сыворотке крови холестерина, липопротеина низкой плотности, инсулина, глюкозы, C-реактивного белка, PDGF, систолическое и диастолическое давление, а содержание липопротеина высокой плотности выше, чем в контроле. Толщина комплекса интима-медиа по данным УЗИ в группе умеренного питания также была на 40% меньше. Вывод этого исследования: *многoletнее умеренное питание заметно подавляет проявление признаков атеросклероза.*

Не удивительно, что интересные и оптимистические результаты этой работы вызвали многочисленные отклики (более 200 цитирований) и стимулировали проверочные исследования. Результаты их, в общем, подтверждая основной вывод работы L. Fontana с сотрудниками, выявили важную и неприятную особен-

ность продолжительного ограниченного питания — снижение минеральной плотности костной ткани, даже у сравнительно молодых людей. Так в многоцентровом исследовании D. Villareal с сотрудниками и с участием L. Fontana [16] у людей в возрасте 37.9 ± 7.2 года обнаружили по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии снижение плотности кости в пояснице, бедре и шейке бедра — типичных местах остеопорозных переломов.

Уменьшение массы костной ткани у ожиревших пожилых людей в результате курса умеренного питания было многократно описано. Оно происходило даже при его сочетании с физическими нагрузками [17]. У молодых и среднего возраста ожиревших людей снижение умеренным питанием массы тела не сопровождалось снижением прочности костной ткани [18]. Сегодня большей подверженности утрате костной ткани при умеренном питании молодых и среднего возраста людей с нормальным ИМТ сравнительно с толстыми сверстниками предлагается следующее объяснение [16]. Жир и кость связаны множеством метаболических механизмов, обеспечивающих скелету возможность нести образовавшуюся на нем массу жировой ткани. Вероятные медиаторы этой связи: адипонектин, инсулин, амилин, лептин, эстроген адипоцитов. Клинический аспект такой связи выражается в том, что ожирение — защита от остеопороза, а худощавость — предотвратимый риск переломов [19]. Есть в обсуждаемом вопросе ещё и такой момент. При сравнительных исследованиях влияния умеренного питания на людей нормального телосложения и ожиревших обращается внимание только на различие ИМТ. Но между такими группами есть ещё существенное различие. Группа ожиревших — это люди, выполняющие в ходе исследования бóльшую физическую нагрузку, чем группа с нормальным ИМТ, у первых бóльшая абсолютная масса мышц. А поскольку мышцы подобно железам внутренней секреции выделяют в кровь большое количество миокинов, у них лучше сохраняется костная ткань (у толстяков железа-мышца больше по величине и больше нагружена). И это может быть не единственным «сюрпризом» подобных сравнений.

Как отмечалось ранее [17] у старых людей с избыточной массой тела умеренное питание снижает прочность костной ткани, но и такая ситуация может быть исправлена остеопротективным действием физических нагрузок [20].

Заявленное в начале статьи утверждение, что умеренное питание, будучи повреждающим фактором, продлевает жизнь по механизму гормезиса, в настоящее время получило ряд доказательств из области молекулярно-клеточных взаимодействий. Было обнару-

жено, что у мышей продление срока жизни при ограничении питания сочетается с замедленной сравнительно с контролем «эрозией» теломер, [21]. Есть данные, свидетельствующие о благоприятном для продолжительности жизни действии гормезиса умеренного питания и на эпигенетическом уровне. Вряд ли ошибусь, сочтя наиболее интересными и действенными процессы, совершающиеся в митохондриях. Обязательными условиями СББ является сохранение достаточно высокого уровня биогенеза митохондрий, оптимального уровня обмена в них белка и оптимального уровня апоптоза. Режим ограничения питания благоприятен для сохранения высокой оксидативной способности при низком уровне оксидативного повреждения. У старых животных при ограничении питания в сравнении с питающимися *ad libitum*, активируется транскрипционный фактор PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α), что усиливает биогенез митохондрий, улучшает утилизацию субстратов: углеводов, жирных кислот [22]. Увеличение числа митохондрий в гепатоцитах крыс при умеренном питании доказано в электронно-микроскопических исследованиях [23]. Я не пересказываю сведения об известных в настоящее время путях усиления или торможения активности ключевого регулятора биогенеза и функции митохондрий транскрипционного фактора PGC-1 α . Для нашей темы главный интерес представляет отчетливо обозначившаяся возможность умеренного питания через антиоксидантную роль PGC-1 α заметно ослаблять действие факторов риска возрастных болезней.

Профилактическое и лечебное действие умеренного питания доказывает, что самые распространенные неинфекционные болезни современного человечества — это, в значительной мере, расплата за жадность и за эксплуатацию других людей. Собственным трудом человек не склонен добывать и, соответственно, поглощать *избыточное* количество пищи — нет стимула-голода для этого нелегкого труда.

Имеется много сообщений о профилактике возрастных болезней физическими нагрузками [24]. Пишут, что умеренное питание способствует увеличению продолжительности жизни, а нагрузки в большей степени увеличивают срок старости без болезней [24]. Но, конечно, эти эффекты трудно разграничить, особенно у человека. Важно, что и одно и другое способствуют здоровью.

Главный механизм положительного влияния нагрузок на здоровье — оксидативный стресс в гормезисной дозе. В окислительно-восстановительных процессах, соответственно их интенсивности, можно наблюдать морфологические изменения митохондрий:

перемещения, особенно значительные в такой крупной клетке, как мышечное волокно, деления и слияния. Функция, структура и перемещения митохондрий регулируются ROS/RNS. Повторяющиеся нагрузки (т.е. периодические увеличения концентраций ROS/RNS) вызывают, выявляемую электронно-микроскопическим исследованием, гиперплазию митохондрий и оптимизацию путей окисления-восстановления [25, 26]. Морфология митохондрий определяется балансом слияний-делений [27]. Когда равновесие нарушается, митохондрии становятся фрагментированными – (несбалансированное деление) или длинными (несбалансированное слияние).

При умеренном питании и нагрузках гормезисной интенсивности включается так называемый стресс-индуцированный ответ митохондриальных гипер-слияний «Stress-Induced Mitochondrial Hyperfusion response» (SIMH). SIMH считается благоприятным ответом, связанным с увеличением продукции АТФ. При умеренном стрессе, слияния перестраивают и увеличивают митохондриальную сеть, повышают эффективность окислительного фосфорилирования и “простым” увеличением объема защищают митохондрии от деградации в аутофагосомах. При тяжелых повреждениях митохондрии, напротив, в результате делений изолируются от митохондриальной сети и это способствует их устранению митофагией [28].

Для современного человечества важным моментом в обсуждаемой проблеме является следующее обстоятельство: для многих, стремящихся к старости без болезней людей, умеренное питание не обуславливается финансовыми ограничениями, но предпринимается с лечебно-профилактической целью, что в условиях доступности пищи, требует волевых усилий, и удается не всем. Другой путь — режим постоянных физических нагрузок достаточной интенсивности — не всегда удается обеспечить даже в молодом возрасте. У пожилых людей эта задача становится ещё труднее. Такое положение повышает актуальность фармакологических путей в решении проблемы. Стимулирует интерес медицины к препаратам заменителям или имитаторам умеренного питания и физических нагрузок. Конечно аптечные и пищевые средства, нацеленные на СББ, не лишены интереса и для людей, испытывающих физические нагрузки и достаточно волевых для соблюдения режима ограничения питания. Здоровья много не бывает.

Формулой: главное зло — оксидативный стресс, подсказывается стратегия защиты: антиоксиданты. Они представляются и используются как самостоятельно действующие факторы долголетия и как дополнение к умеренному питанию и физическим нагрузкам.

Эта стратегия не изобретение человека. Она природное явление и обеспечивается в каждой клетке антиоксидантными ферментами, наиболее популярные из них: супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидазы. Эмпирически обнаруженное лекарственное и укрепляющее здоровье свойство многих веществ и пищевых продуктов, при дальнейшем исследовании оказалось обусловленным их антиоксидантной способностью. Однако современное изобилие антиоксидантов на аптечном и продовольственном рынках не избавляет врача от трудности организации программы старости без болезней. Трудность в том, что благотворное действие образа жизни осуществляется по принципу гормезиса — баланса оксидантных и антиоксидантных эффектов. Поскольку точный учет того и другого невозможен от врача требуется много знаний для приблизительного определения стратегии и таланта для окончательного решения.

Для фактического подтверждения сказанного ссылаюсь на одно из многочисленных исследований обсуждаемого вопроса [29]. Изучали совместное действие нагрузок и антиоксидантов. Две группы молодых здоровых мужчин: первая предварительно не тренированные ($n = 19$), вторая - тренированные ($n = 20$) прошли месячный курс тренировок. Тренировки увеличили чувствительность к инсулину в обеих группах. Увеличилась экспрессия транскрипционных регуляторов антиоксидантной защиты, в частности PGC1 α . Активировались молекулярные медиаторы эндогенной ROS защиты: супероксиддисмутаза и глутатион пероксидаза. Однако, все эти эффекты стресс-устойчивости не возникали, если одновременно с нагрузками участники исследования принимали антиоксиданты: витамины С и Е. Иными словами вмешательство аптечных антиоксидантов не позволяло стрессу нагрузок достигнуть достаточной для благоприятного эффекта величины — гормезиса. У человека несколько значительных, долговременных, рандомизированных клинических исследований с витаминными антиоксидантами не обнаружили снижения сердечно-сосудистой и опухолевой морбидности/мортальности [30].

Эти исследования, доказывают, что ROS и RNS могут быть факторами, как пользы, так и вреда. Способствовать как сохранению здоровья так и развитию болезни. Всё определяется концентрацией. Для разумной рекомендации образа жизни, нацеленного на СББ с использованием умеренного питания, физических нагрузок, пищевых антиоксидантов необходимо учитывать принципиальную возможность навредить благотворными, в других ситуациях, антиоксидантами. Обеспечить гармонию оксидантов — антиоксидантов по аптечным инструкциям невозможно. В таких реко-

мендациях обязательно должны учитываться индивидуальные особенности кислородного обмена (редокс-статус) человека. Сказанное можно подтвердить исследованием [31]. У 19 испытуемых (10 мужчин) определяли окислительно-восстановительные маркеры сыворотки и эритроцитов перед физической нагрузкой, непосредственно после неё и в дальнейшем через 24, 48 и 72 ч. У 11 участников исследования обнаружено значительное увеличение окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) после нагрузки, у остальных 8 – высокая степень уменьшения. Только в группе с снижением ОВП отмечена существенная активация перекисного окисления липидов, указывающая на оксидативный стресс. Следует, однако, отметить, что непосредственное измерение окислительно-восстановительного потенциала пока остается методом с невысоким уровнем надежности в связи с резкими колебаниями показателей у одного человека в разные дни [32].

Большим числом экспериментов и клинических исследований было обнаружено, что введениями антибиотика рапамицина можно продлить жизнь мышей, отодвинуть у мышей и людей сроки появления ряда «возрастных» патологических процессов: когнитивной недостаточности, болезни Альцгеймера, рака, почечных, сердечных и аутоиммунных заболеваний. Благоприятное действие рапамицина объясняют его ингибирующим действием на группу белков, регулирующих, главным образом отрицательно, клеточный рост и пролиферацию. Белки, соответственно, называются мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin — mTOR). Относительно действия рапамицина на иммунитет и диабет 2-го типа есть благоприятные и отрицательные сообщения [33]. Наиболее обсуждаемое побочное действие рапамицина – развитие инсулинорезистентности может быть компенсировано популярным антидиабетическим средством – метформином. Он гармонирует с задачами долгожительства, обеспечив принявшим его 78 241 диабетикам большую продолжительность жизни, чем у 90 463 сравниваемых с ними людей, не больных диабетом [34].

Способность NAD-зависимых белков сиртуинов регулировать экспрессию генов и устранять повреждения ДНК стимулировала попытки повлиять сиртуинами на продолжительность жизни. Попытки дали положительный результат в экспериментах на дрожжах, нематодах и дрозофилах. Много оптимистичных наблюдений было сделано и на млекопитающих. Действуя как регуляторы транскрипции, сиртуины благоприятно влияли на энергетический обмен, выживаемость клеток, репарацию ДНК, регенерацию тканей,

воспаление, противоопухолевую резистентность, нейрональные связи и даже циркадные ритмы. Поэтому предполагается благоприятное влияние сиртуинов на патогенез многих болезней, включая метаболический синдром, нейродегенеративные болезни, воспалительный ответ, болезни кровообращения, новообразования и другие возрастные патологии. Активация сиртуинов может способствовать СББ и даже увеличению продолжительности жизни [35, 36]. Локализуются сиртуины в ядре, цитозоле и митохондриях. В списке подвластных им целей есть такие важные для здоровья факторы как p53, PGC1 α и NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»). Поэтому весьма привлекательным представляется умение регулировать активность сиртуинов.

Наиболее известным активатором сиртуинов является ресвератрол [36]. Через сиртуины он увеличивает экспрессию нескольких антиоксидантных ферментов (гем-оксигеназы-1, каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы). В то же время ресвератрол и непосредственно обладает антиоксидантным действием, устраняя ROS и RNS [37]. Другие достоинства ресвератрола: распространенность, отсутствие токсичности, невысокая цена. Действие через сиртуины доказывается тем, что у нокаутных по Sirt1 мышей прием ресвератрола не обеспечивает продление жизни и другие эффекты умеренного питания. В исследовании большой группы ученых (27 авторов из США, Австралии, Испании) мыши, питавшиеся *ad libitum*, но получавшие ресвератрол со среднего возраста (12 мес) отличались заметным уменьшением многих проявлений старости: альбуминурии, воспалений, апоптоза эндотелиоцитов, образования катаракт, снижения эластичности аорты, координации движений, плотности костной ткани. Однако, продолжительность жизни этих животных не превысила контроль – питание *ad libitum* без ресвератрола [38]. Есть много сообщений о подобном УП действии ресвератрола в клинике при диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, болезни Альцгеймера [36, 39]. Сходным по структуре с ресвератролом флавоноидам, посвящено много сообщений об их благотворных эффектах на здоровье. В частности о способности уменьшать жесткость артерий со снижением АД [40], о более легком течении экспериментального метаболического синдрома [41].

Не меньший интерес для нашей темы, чем роль отдельных пищевых факторов, представляет влияние на здоровье той или иной диеты в целом. Из огромного числа публикаций на эту тему привожу результаты мета-анализа литературы с января 1999 г. по июнь 2014 г. Авторы включили в анализ 17 рандомизированных исследований трех оздоровительных диет, в том числе средиземноморской. Диеты характеризовались высо-

ким содержанием фруктов, овощей, цельных зерен, семян, бобовых, орехов, рыбы, молочных продуктов и низким содержанием мяса, сладостей и алкоголя. Такие диеты по выводам авторов заметно снижали АД: систолическое на 4,26 мм, диастолическое на 2,38 мм [42].

По данным рандомизированных многоцентровых исследований с 652 участниками поглощение орехов и арахиса в течение 3х недель или больше существенно улучшает (по результатам УЗИ) поток-опосредованную дилатацию кровеносных сосудов, т.е. улучшает производство сосудистой стенкой оксида азота — NO [43]. Снижение активности NO как основного вазодилатора сосудистой стенки является одним из самых ранних маркеров атеросклероза. Возрастная эндотелиальная дисфункция уменьшает биодоступность NO.

Эволюционная обусловленность связи питание-здоровье проявляется не только в значении количества и состава пищи, но и в роли такого фактора, как время приема пищи. Временной параметр в приеме пищи имеет существенное значение, поскольку он древнее, закрепленное эволюцией приспособление наших предков к еде днем и голоданию ночью. Цивилизация придумала искусственное освещение. Для большей части современных землян заход солнца не обеспечивает наступления темноты. Уже это способствует распространению всего комплекса болезней, связанных с избыточным весом (метаболический синдром, диабет, атеросклероз, сердечнососудистые и цереброваскулярные болезни, рак, нейродегенеративные болезни). Ещё более грубое вмешательство в циркадные ритмы, нежели удлинённый световой период, произошло путем большого распространения ночных смен в разных сферах современного индустриального и постиндустриального общества. Распространенное и быстро нарастающее в распространенности цивилизационное нарушение циркадных ритмов — фактор полета (jetlag). В особо грубой форме он действует на экипажи и пассажиров самолетов. Слабее, но зато постояннее, действует, так называемый «социальный фактор полета» (social jetlag) в форме несоответствия времени сна эндогенным ритмам человека («совы» — «жаворонки») и в форме разницы длительности будничного и воскресного сна. Есть сообщение, что различие воскресного и будничного сна, по крайней мере, на 1 ч распространено на 87% жителей северной Европы [44].

Опубликовано несколько исследований о повышении риска развития рака молочной железы у работающих в ночные смены женщин [45]. Влияние на здоровье периода суток, выбранного для приема пищи показано исследованием [46]. Группу тучных женщин (ИМТ — 32.4 ± 1.8 кг/м²) делили на 2 выборки, кото-

рые отличались только временем приема половинной по калорийности порции суточной еды: в завтрак или в обед. Все участницы исследования получали 1400 ккал/сут. У всех уменьшились вес, окружность талии, содержание натошак глюкозы, инсулина, грелина. Однако в подгруппе с большим завтраком снижение веса, окружности талии, глюкозы и инсулина было выражено значительно сильнее.

Сказанное выше обозначает важность достижения максимально возможного соответствия временного режима жизни вообще и, в частности, времени сна циркадным ритмам. Для проблемы СББ важно, что цивилизация не только нарушает циркадные ритмы, но и открывает способы коррекции таких нарушений. Первейший инструмент коррекции — понимание сущности этих нарушений. Понимание позволяет вносить целесообразные организационные изменения во временной режим работы, еды, отдыха. Есть и лекарственные способы гармонизации образа жизни с циркадными ритмами. Не удивительно, что в таком подходе первое место занимает естественный, природный регулятор циркадных ритмов — мелатонин [47]. Терапевтический потенциал мелатонина пока ещё в стадии предварительного исследования, но уже есть свидетельства его эффективности в интересующей нас области патологии. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании прием мелатонина (1-3 мг/день) в течение 1 года женщинами в постменопаузе привел к достоверному уменьшению массы жира и увеличению массы мышц [48]. При приеме 2 мг мелатонина в течение 5 мес больными диабетом 2-го типа и с нарушениями сна, обнаружили достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина и улучшение сна [49].

Патогенность нарушений циркадных ритмов может быть снижена и совсем не медицинскими приемами: заменой коротковолнового освещения — голубого, зеленого на длинноволновое — желтое, красное [50].

Много рекомендаций и даже есть президентские призывы к населению (США) снижать АД уменьшением потребления соли. [51]. Ограниченное потребление соли уменьшало как жесткость артерий так и АД [40]. В то же время оказывается, что этот вездесущий, простой по структуре и тысячи лет, потребляемый всем человечеством пищевой продукт, мало изучен, в его влиянии на здоровье больше вопросов, чем ответов. Его недостаток в организме также ведет к повышенной смертности, как и избыток. Скорее всего, при нормальной функции почек не стоит увлекаться низко солевой диетой [52, 53].

Попытка беспристрастного рассмотрения современной литературы с задачей определить, возможно

ли исключить или задержать «приход» наиболее распространенных сегодня болезней старости позволяет сделать разумно-оптимистическое резюме. СББ явление временное, но достижимое. Продолжительность его зависит от состояния человека на старте усилий и упорства в стремлении к цели. Важно, что результат может выражаться годами. А поскольку результат означает *жизнь* — он стоит усилий!

Литература (п.п. 1-40, 42-46; 48-53 см. References)

41. Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Давыдова А.А., Фомочкина И.И., Алиев Л.Л., Чегодарь Д.В. Коррекция морфофункциональных нарушений в экспериментальном метаболическом синдроме у крыс полифенолами винограда. *Патогенез*, 2017; 4: 43-8.
 47. Арушанян Э.Б., Шетинин Е.В. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 1: 79-88.

Литература

1. Omodei D., Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. *FEBS Lett.* 2011; 585: 1537-42.
 2. Bonkowski M.S., Sinclair D.A. Slowing ageing by design: the rise of NAD+ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016; Nov; 17(11): 679-90.
 3. Pomatto L.C., Davies K.J. The role of declining adaptive homeostasis in ageing. *J Physiol.* 2017; Dec 15; 595(24): 7275-309.
 4. Pickering A.M., Vojtovich L., Tower J., Davies K.J. Oxidative stress adaptation with acute, chronic, and repeated stress. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013; 55: 109-18.
 5. Masoro E.J. Over view of caloric restriction and ageing. *Mech. Ageing Dev.* 2005; 126: 913-22.
 6. Weindruch R., Walford R.L. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life span and spontaneous cancer incidence. *Science.* 1982; 215: 1415-8.
 7. Longo V.D., Fontana L. Calorie restriction and cancer: metabolic and molecular mechanisms. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2010; 31: 89-98.
 8. Omodei D., Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. *FEBS Lett.* 2011; Jun 6; 585(11): 1537-42.
 9. Colman R., Beasley T., Kemnitz J.W., Johnson S.C., Weindruch R., Anderson R. M. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun.* 2014; Apr 1; 5: 3557.
 10. Picca A., Pesce V., Lezza A. Does eating less make you live longer and better? An update on calorie restriction. *Clin Interv Aging.* 2017; Nov 8; 12: 1887-902.
 11. Ristow M., Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011; Jul 15; 51(2): 327-36.
 12. Mattson M.P., Longo V.D., Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017; Oct; 39: 46-58.
 13. Lefevre M., Redman L.M., Heilbronn L.K., Smith J.V., Martin C.K., Rood J.C. et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis.* 2009; Mar; 203(1): 206-13.
 14. Ravussin E., Redman L., Rochon J., Das S., Fontana L., Kraus W et al. A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Re-

striction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; Sep; 70(9): 1097-104.
 15. Fontana L., Meyer T.E., Klein S., Holloszy J.O. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 Apr 27; 101(17): 6659-63.
 16. Villareal D.T., Fontana L., Das S.K., Redman L., Smith S.R., Saltzman E. et al. Effect of Two-Year Caloric Restriction on Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Non-obese Younger Adults: a Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res.* 2016; Jan; 31(1): 40-51.
 17. Villareal D.T., Shah K., Banks M.R., Sinacore D.R., Klein S. Effect of weight loss and exercise therapy on bone metabolism and mass in obese older adults: a one-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2181-7.
 18. Uusi-Rasi K., Rauhio A., Kannus P., Pasanen M., Kukkonen-Harjula K., Fogelholm M. et al. Three-month weight reduction does not compromise bone strength in obese premenopausal women. *Bone.* 2010; May; 46(5): 1286-93.
 19. Reid I.R. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010; Nov 1; 503(1): 20-7.
 20. Armamento-Villareal R., Sadler C., Napoli N., Shah K., Chode S., Sinacore D.R. et al. Weight loss in obese older adults increases serum sclerostin and impairs hip geometry but both are prevented by exercise training. *J Bone Miner Res.* 2012; May; 27(5): 1215-21.
 21. Vera E., Bernardes de Jesus B., Foronda M., Flores J.M., Blasco M.A. Telomerase reverse transcriptase synergizes with calorie restriction to increase health span and extend mouse longevity. *PLoS One.* 2013; 8(1): e53760.
 22. Martin-Montalvo A., de Cabo R. Mitochondrial metabolic reprogramming induced by calorie restriction. *Antioxid Redox Signal.* 2013; Jul 20; 19(3): 310-20.
 23. Lopez-Lluch G., Hunt N., Jones B., Zhu M., Jamieson H., Hilmner S. et al. Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 1768-73.
 24. Mercken E.M., Carboneau B.A., Krzysik-Walker S.M., deCabo R. Of mice and men: the benefits of caloric restriction, exercise, and mimetics. *Ageing Res Rev.* 2012; 11: 390-8.
 25. Trewin A.J., Berry B.J., Wojtovich A.P. Exercise and Mitochondrial Dynamics: Keeping in Shape with ROS and AMPK. *Antioxidants (Basel).* 2018; Jan; 7(1): 7.
 26. Zemirli N., Morel E., Molino D. Mitochondrial Dynamics in Basal and Stressful Conditions. *Int J Mol Sci.* 2018; Feb; 19(2): 564.
 27. Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; Dec; 11(12): 872-84.
 28. Suarez-Rivero J.M., Villanueva-Paz M., de la Cruz-Ojeda P., de la Mata M., Cotan D., Oropesa-Avila M. et al. Mitochondrial Dynamics in Mitochondrial Diseases. *Diseases.* 2017; 5: 1.
 29. Ristow M., Zarse K., Oberbach A., Klötting N., Birringer M., Kiehntopf M. et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A.*, 2009; 106: 8665-70.
 30. Sesso H.D., Buring J.E., Christen W.G., Kurth T., Belanger C., MacFadyen J. et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 300: 2123-33.
 31. Stagos D., Goutzourelas N., Ntontou A.M., Kafantaris I., Deli C.K., Poullos A. et al. Assessment of Eccentric Exercise-Induced Oxidative Stress Using Oxidation-Reduction Potential Markers. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 204615.

32. Argüelles S., Gómez A., Machado A., Ayala A. A preliminary analysis of within-subject variation in human serum oxidative stress parameters as a function of time, *Rejuvenation Research*. 2007; 10(4): 621–36.
33. Johnson S.C., Rabinovitch P.S., Kaerberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013; 493: 338–45.
34. Bannister C.A., Holden S.E., Jenkins-Jones S., Morgan C.L., Halcox J.P., Scherthner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16: 1165–73.
35. Wałroba M., Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *Adv Med Sci*. 2016; Mar; 61(1): 52–62.
36. Bonkowski M.S., Sinclair D.A. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016; Nov; 17(11): 679–90.
37. Truong V.L., Jun M., Jeong W.S. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors*. 2018; Jan; 44(1): 36–49.
38. Pearson K.J., Baur J.A., Lewis K.N., Peshkin L., Price N.L., Labinskyy N, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab*. 2008; 8(2): 157–68.
39. Barger J.L., Kayo T., Pugh T.D., Prolla T.A., Weindruch R. Short-term consumption of a resveratrol-containing nutraceutical mixture mimics gene expression of long-term caloric restriction in mouse heart. *Exp Gerontol* 2008; 43(9): 859–66.
40. Nowak K.L., Rossmann M.J., Chonchol M., Seals D.R. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018; Mar; 71(3): 389–402.
41. Shramko Yu.I., Kubyshkin A.V., Davydova A.A., Fomochkina I.I., Aliev L.L., Chegodar' D.V. Correction of morphofunctional disorders in experimental metabolic syndrome in rats with grape polyphenols. *Patogenez*. 2017; 4: 43–8.
42. Ndanuko R.N., Tapsell L.C., Charlton K.E., Neale E.P., Batterham M.J. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2016; Jan 15; 7(1): 76–89.
43. Neale E.P., Tapsell L.C., Guan V., Batterham M.J. The effect of nut consumption on markers of inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017; 7(11): e016863.
44. Potter G.D., Skene D.J., Arendt J., Cade J.E., Grant P.J., Hardie L.J. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev*. 2016; Dec; 37(6): 584–608.
45. Stevens R.G., Brainard G.C., Blask D.E., Lockley S.W., Motta M.E. Breast cancer and circadian disruption from electric lighting in the modern world. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64(3): 207–18.
46. Jakubowicz D., Barnea M., Wainstein J., Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(12): 2504–12.
47. Arushanyan E.B., Shchetinin E.V. Melatonin as a universal modulator of any pathological processes. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2016; 1: 79–88.
48. Amstrup A.K., Sikjaer T., Pedersen S.B., Heickendorff L., Mosekilde L., Rejnmark L. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84(3): 342–7.
49. Garfinkel D., Zorin M., Wainstein J., Matas Z., Laudon M., Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011; 4: 307–13.
50. Gringras P., Middleton B., Skene D.J., Revell V. Bigger, Brighter, Bluer-Better? Current Light-Emitting Devices - Adverse Sleep Properties and Preventative Strategies. *Front Public Health*. 2015; Oct 13; 3: 233.
51. Appel L.J., Frohlich E.D., Hall J.E., Pearson T.A., Sacco R.L., Seals D.R, et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; Mar 15; 123(10): 1138–43.
52. Cohen J.B., Townsend R.R. To restrict or not to restrict? The enigma of sodium intake and mortality. *Am J Kidney Dis*. 2015; Jan; 65(1): 9–11.
53. Drake-Holland A.J., Noble M.I. The Hyponatremia Epidemic: A Frontier Too Far? *Front Cardiovasc Med*. 2016; Oct 7; 3: 35.

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП, проф. каф. общей патологии и патофизиологии РМАНПО, лауреат Государственной премии СССР.