

© Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б., 2021

УДК 616-092

Пальцын А.А.<sup>1,2</sup>, Свиридкина Н.Б.<sup>1</sup>

## Интервальное голодание

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

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

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования»,

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

Интервальное голодание (intermittent fasting) – метод профилактики и лечения людей с самой распространенной сегодня патологией: избыточной массой тела и ожирением. Особую актуальность проблеме создает тот факт, что некрасивое и осложняющее жизнь ожирение – маркер расстройства метаболизма, предрасполагающего к развитию многих неинфекционных пандемий современного человечества. Интервальное голодание осуществляется ежесуточным полным отказом от еды на срок не менее 12 часов, – соотношении периодов голодания и приема пищи 12 ч : 12 ч. Увеличение периода голодания, например, 18 ч : 6 ч повышает профилактическую и лечебную эффективность интервального голодания.

**Ключевые слова:** ожирение; лечебное голодание; кетонные тела; кишечная микробиота

**Для цитирования:** Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Интервальное голодание. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(4): 116-120.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.116-120

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

**Участие авторов:** концепция и дизайн обзора, написание текста – Пальцын А.А.; сбор и обработка материала, редактирование и обсуждение окончательной версии обзора – Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.05.2021

Принята к печати 02.11.2021

Опубликована 20.12.2021

Paltsyn A.A.<sup>1,2</sup>, Sviridkina N.B.<sup>1</sup>

## Intermittent fasting

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow 125315, Russian Federation

Intermittent fasting is a method for prevention and treatment of the currently most common pathology, overweight and obesity. Of particular relevance is the fact that ugly and life-complicating obesity is a marker of metabolic disorders that predispose people to many noninfectious pandemics. The interval fasting is performed by daily complete refraining from food for at least 12 hours with a 12h:12h ratio of fasting and food consumption periods. Increasing the fasting period, for example to 18h:6h, enhances the preventive and therapeutic efficacy of intermittent fasting.

**Keywords:** obesity; therapeutic fasting; ketone bodies; intestinal microbiota

**For citation:** Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. Intermittent fasting. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2021; 65(3): 116-120. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.116-120

**For correspondens:** Aleksandr A. Paltsyn, Doctor of Biological Sciences, prof. of the Department of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russian Federation; Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow 125315, Russian Federation, e-mail: lrrp@mail.ru

**Contribution:** review concept and design, text writing – Paltsyn A.A.; material collection and processing, editing, discussion of the review final version – Paltsyn A.A., Sviridkina N.B.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

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

Received 14.05.2021

Accepted 02.11.2021

Published 20.12.2021

Избыток жира в теле — самая распространенная болезнь современного человечества. Так сегодня среди населения США, превышающем 100 миллионов, каждый третий с ожирением, индекс массы тела (ИМТ) больше 30 кг/м<sup>2</sup> [1]. Ожирение — болезнь неприятная, некрасивая, осложняющая сама по себе физически и эмоционально жизнь, она страшна ещё и тем, что деформируется не только фигура, но образ жизни и гомеостаз. Последнее существенно повышает вероятность развития осложнений, выражающихся такими состояниями и болезнями как метаболический синдром, диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, синдром апноэ во сне, остеоартрит, стеатоз печени, тромбофлебит, инсулинорезистентность, рак, сердечно-сосудистые болезни, импотенция, инсульт, депрессия, падения, травмы. В последнее время на мир обрушилась беда, резко увеличивающая распространенность главной причины ожирения — гиподинамии, внедряющая гиподинамию даже в такой динамичный слой населения, как школьники. Эта беда — пандемия COVID-19 [2].

Есть первостепенной важности психологический момент, отличающий ожирение от большинства других болезней человека. Факт развития-неразвития болезни в большом числе случаев не просто, но вполне реально, управляется волей пациента.

Для противодействия самой распространенной болезни медицина изобрела и предлагает много методов профилактики и лечения. Генеральное направление профилактики и лечения очевидно: сокращение массы съеданной пищи, коррекция её состава, стимуляция энерготрат. Не тратя время читателя и пространство статьи на описание всех предлагаемых стратегий, описываем, как нам кажется, оптимальную по соотношению сложности выполнения — результат: интервальное голодание (ИГ) (intermittent fasting, intermittent energy restriction). На наш взгляд, во вполне возможном для выполнения и результативном варианте. Он заключается в ежедневном полном воздержании от приема пищи на срок, превышающий половину суток — 12 ч. Причину выбора именно этого срока объясняют тем, что к 12 ч после приема пищи такой источник энергии как гликоген печени оказывается существенно истощенным и дальнейшее поддержание активности тела осуществляется, главным образом, окислением жирных кислот и производством кетонов [3]. Иными словами: 12 ч после приема пищи очень важный сложившийся в эволюции временной параметр нашего метаболизма. Момент, когда для сохранения функции и массы мышц и, конечно, работы мозга, при растроченных к этому времени запасах глюкозы, метаболизм переключается с синтеза липидов/холестерина и нако-

пления жира на трату жира окислением жирных кислот с образованием кетонов. В дальнейших событиях метаболизма кетоны участвуют в цикле трикарбоновых кислот и образовании АТФ. Удачным техническим обстоятельством в сказанном оказывается возможность по концентрации кетонов в крови (легко определяемой даже в домашних условиях) контролировать эффективность лечебно-профилактического процесса. При голодании и физических нагрузках кетоны предпочтительное «топливо» для тела и мозга [4]. Кетогенная диета при миллимолярных (до 3,0 ммоль/л) концентрациях — оптимальный источник энергии при онкологических, нервных, сердечно-сосудистых болезнях, атеросклерозе, метаболическом синдроме, диабете, его микро- и макро васкулярных осложнениях и, конечно, при ожирении [5].

Понятно, что указанные выше 12 ч голодания для переключения обмена с синтеза липидов на их трату — цифра очень неточная, непостоянная даже для отдельного человека, а, тем более, для людей вообще. Переключение метаболизма на мобилизацию триацилглицеридов из адипоцитов и поступление в кровоток свободных жирных кислот происходит между 12 и 36 ч после еды, в зависимости от содержания гликогена в печени и интенсивности энерготрат в этот период. Поэтому к сроку 12 ч в нашей теме следует относиться как к малоэффективному минимуму, рекомендуемому самым слабевольным пациентам. Но в литературе можно увидеть и смешную цифру — 8 ч голодания [3]. Приводим клиническую иллюстрацию [6] значения продолжительности периода голодания. У участников с ожирением, (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) завершивших 8 нед графика ИГ в двух вариантах- 12:12 и 14:10 ч, наблюдались статистически значимые потеря веса и улучшение показателя уровня глюкозы натощак только в группе с продленным голоданием — 14:10 часов.

В 12-недельном рандомизированном клиническом анализе 116 мужчин и женщин с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ 27-43 кг/м<sup>2</sup>) в возрасте от 18 до 64 лет определили, что еда *ad libitum* от 0 до 8 ч и голодание в остальные 16 ч статистически значимо снижает вес в среднем на 1,7 кг сравнительно с контролем, питавшимся 3 раза в сутки и не похудевшим в ходе исследования [7]. Давний, настойчивый исследователь и энтузиаст ИГ- Mattson рекомендует стиль питания 18:6 [8].

Опубликованы интересные суммарные данные 18 наблюдательных клинических исследований американцев с избыточной массой тела без диабета [9]. Автор анализировал особенности снижения веса при постоянном (ежедневно на 15-60%) и периодическом (один день —

еда *adlibitum*, следующий день – полное или частичное голодание) ограничении питания. Для нашей статьи отобранные сроки наблюдения 8-12 нед. Общая потеря веса в сравниваемых группах была практически одинаковой. При постоянном ограничении: 5-8%; при периодическом: 4-8%. Однако, при постоянном ограничении лишь 75% сокращения веса было за счет жира, а при периодическом – 90% потерянного веса составлял жир. Следовательно, полнее сохранялись мышцы.

Выше представленные результаты – это информационно интересные, но по медицинскому (здравоохранительному буквально) значению лишь предварительные данные для создания долговременных, а ещё лучше, пожизненных программ оздоровления питанием. Современные преคลินิกские и клинические данные убеждают в том, что такие программы должны основываться на использовании знаний о прямых и обратных связях в системе мозг-кишечник-микробиом кишечника. Патофизиология ожирения должна разумно представить метаболизм в его эндокринных, нервных и иммунных взаимодействиях.

Пример связи: пища – кишечник – микробиота – иммунная система – почки опубликован большой группой (22 автора) исследователей из Австралии [10]. Продолжительное кормление мышей подвергнутой тепловой обработке пищей нарушало кишечный барьер, повышало выработку проинфламаторных молекул компонента C5a, приводило к развитию нефрита. Введение в корм грубых не обработанных волокон восстанавливало кишечный барьер, снижало концентрацию C5a, избавляло от нефрита.

В исследованиях механизмов ИГ следует учитывать действие циркадных ритмов, влияющих на метаболизм, энергетику, многие (если не все) физиологические функции, в том числе, секрецию гормонов, режим сна, координацию движений. Многие в поведении млекопитающего организовано «с учетом» и под влиянием циркадных ритмов, включая активность (перистальтику и секрецию) пищеварительной системы.

Во всех сферах жизни действуют разнообразные механизмы молекулярных часов, которые синхронизируют физиологические процессы с суточными колебаниями состояния окружающей среды. Однако неизвестны механизмы перекрестной регуляции циркадных ритмов прокариот и эукариот в экосистемах со множеством царств, в частности в экосистеме – организм млекопитающего. Кишечная микробиота, как у мышей, так и у людей, демонстрирует суточные колебания уровня активности, определяемые не только сменами дня и ночи, но и, в значительной мере, ритмами и компонентами еды [11].

Она (микробиота) меняется по составу и функции уже в течение суток (для бактерий это может быть сменой нескольких поколений). Изменение часовых поясов, как и ритмов приема еды приводит к аберрантным суточным колебаниям состояния микробиоты и дисбактериозу. Известно, что дисбактериоз, вызванный сменой часовых поясов, как у мышей, так и у людей, способствует непереносимости глюкозы и ожирению. «Шестеренками» механизма такого дисбиоза являются бактерии – дисбиоз передается стерильным мышам трансплантацией фекалий. В совокупности эти результаты свидетельствуют о скоординированной суточной ритмичности метаорганизмов и убеждают в существовании микробиом-зависимого механизма общих метаболических нарушений у людей с аберрантными циркадными ритмами, например у тех, которые работают в непостоянных по времени суток сменах, у часто использующих авиаперелеты пассажирах и, тем более, у членов самолетных экипажей [12].

В современной цивилизованной жизни есть много факторов нарушающих или способствующих нарушению циркадных ритмов: вездесущая легкая доступность пищи в любое время суток, дальние авиаперелеты с пересечением часовых поясов, сменный график работы, превращение большинства населения планеты в городское, для которого характерна большая чем для деревенского «размытость» границ дня и ночи. Эти факторы привели к серьезным нарушениям циркадной ритмичности в отношении приема пищи, способствующим увеличению числа тучных людей. Сама микробиота кишечника претерпевает суточные колебания в составе и функциях, регуляция которых определяется в значительной мере ритмами приемов пищи хозяином. Изменения кишечной микробиоты мышей по составу и функции в зависимости от времени суток и ритма кормления, описаны С.А. Thaiss и соавт. [12]. Они показали, что кишечная микробиота играет важную модулирующую роль в энергетическом гомеостазе. Она существенно влияет на время и величину потребления и расхода энергии. В этих экспериментах было установлено, что микробные функции, связанные с энергетическим метаболизмом, репарацией ДНК и ростом клеток выполняются преимущественно во время темной фазы суток, тогда как в светлой фазе больше выражены детоксикация, подвижность, реакция на изменения окружающей среды. Следовательно, трудно, скорее невозможно, создать программу ИГ, идеально сочетающую «интересы» хозяина и микробиома и не осложненную нарушением циркадных ритмов. Так создание эффективной программы ИГ превращается в выбор меньшего из зол. Это грустное

замечание, по-видимому, справедливо для большинства медицинских программ.

Хотя некоторые из стратегий ИГ показали краткосрочную (до 12 мес) эффективность в снижении массы тела и исправлении метаболических дисфункций, большинство вмешательств оказались в значительной степени неэффективными в долгосрочной перспективе. Многие из изученных диет приводили к существенным краткосрочным снижениям уровня факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериального давления, и умеренному снижению веса через 6 мес, но к 12-месячному сроку эффекты в значительной степени исчезали для большинства популярных диетических программ [13]. В тоже время есть сообщения, что если не все, то большинство случаев неэффективности продолжительных программ ИГ и физических нагрузок обусловлены недостатком воли, терпения у участников [14]. Иными словами, людям не удалось добиться четкого результата действия программы вследствие ее неаккуратного выполнения. Решая вопрос использования — неиспользования ИГ следует оценить терапевтический потенциал ИГ и имеющихся альтернатив. Например, кетогенная диета: хороша, но часто неэффективна. Однако, во множестве случаев её недостаточности проблема может быть решена комплексом кетогенной диеты с ИГ. Альтернативой к ИГ или пособием, облегчающим терпение многочасовых перерывов в еде представляются, на первый взгляд, препараты, снижающие аппетит. Однако их очевидное несоответствие физиологии питания, обязывает тщательно изучить вопрос перед клиническим применением. Вполне вероятно, что изучение *снимет* вопрос о клиническом применении. Благотворный эффект при избыточной массе тела фекальных трансплантаций от худых доноров проявляется увеличением содержания бутират-продуцирующих бактерий и повышением инсулин-чувствительности [14]. Однако эффект не превышает срока 18 нед [15]. Столь непродолжительный результат можно было уверенно предсказать до эксперимента. Все мы — продукты среды. «Хороших» бактерий пересадили в плохую среду тучных. Они временно улучшили состояние реципиентов, но при сохранении других параметров жизни тучных (например, малоподвижности, жиросжигающей диете), бактерии изменились соответственно плохой среде. Для продолжительного, тем более пожизненного, действия полезной микробиоты нужен учет её «интересов», благоприятные для неё вмешательства в диету и образ жизни реципиентов.

Поскольку мы пока не всё знаем о структуре и функциях организма, при назначении программы

снижения веса следует учитывать не только наш и другие медицинские тексты, но и удобство, желание и легкость выполнения программы для исполнителя. Например, согласиться с его выбором между ИГ и периодическим голоданием просто потому, что человеку что-то нравится больше. В этом «нравится» может быть не просто каприз, а глубокий, но неизвестный пока ни больному, ни врачу смысл.

В сложившейся ситуации противоречивого медицинского отношения к ИГ мы сочли честным и разумным заключить статью изложением результатов недавно опубликованного и, на наш взгляд, убедительного, метаанализа [16]. Он проведен по результатам 19 исследований ИГ с достаточно строгим отбором: исключено из анализа по разным причинам 1569 описаний. Исследуемые (общее число 475, мужчин — 219) старше 20 лет с продолжительностью голодания от 12 до 20 ч в сут, сроком наблюдения — 12 нед. Результаты с 95% доверительным интервалом: снижение веса тела, массы жира, кровяного давления, концентрации глюкозы натощак, триглицеридов крови. Важная деталь: вес тела снизился за счет жира, а не мышц.

Предыдущим сообщением мы заканчиваем описание материала, относящегося к лечебному действию ИГ. А в заключении скажем кратко об исследовании, в котором оригинальным приемом выявили актуальность пропаганды знаний об ИГ уже не столько с лечебной, сколько с профилактической целью, как популяризацию культуры пищевого поведения, которое, как все мы знаем, часто со словом «культура» не гармонирует [17]. С помощью программы, установленной в смартфоны исследуемых, авторы получали сведения о времени приема, количестве и составе еды и напитков на всём протяжении суток. Это был просто анализ их привычного поведения без каких-либо медицинских рекомендаций. Мы, по-видимому, не очень удивим читателей сообщив, что большинство наблюдаемых ели часто и беспорядочно в течении всего времени бодрствования. Практически «голодали» только во сне. Для половины выборки продолжительность суточного приема пищи превышала 14,75 ч. Отчетливо проявлялась тенденция усиленного питания во второй половине суток. По авторским оценкам меньше 25% калорий потреблялось до полудня и больше 35% после 18:00. Соответственно современным гедоническим тенденциям общественного питания (главная и даже единственная ценность пищи для производителя: спрос, продаваемость) еда часто была излишне жирной и сладкой. Маловероятно, что больше половины исследуемых именно по выходным дням летали на самолетах со сменой часовых поясов, но имен-



но такова была частота резких изменений пищевого поведения в конце недели («Metabolic jetlag» — назовем его эффектом выходного дня). По завершении анализа из числа наблюдаемых была создана выборка людей с избыточным весом, сменивших на срок 16 нед, прием пищи на протяжении >14 ч, на прием пищи в течение 10-11 ч. В этой выборке через год после эксперимента регистрировали снижение веса, улучшение сна, общего самочувствия.

Непредвзятое рассмотрение источников литературы заставляет заключить, что для того большинства носителей избыточного веса, и связанных с ним расстройств здоровья, которые не имеют специальных медицинских противопоказаний к сокращению времени приема пищи до 10 и менее часов в сутки, ИГ — путь к улучшению здоровья и фигуры. И поскольку желательная и планируемая продолжительность жизни людей часто измеряется годами, для исполнения желания следует применять ИГ не курсом лечения, а всю жизнь.

### Литература

(п.п. 1; 3-10; 12-18 см. References)

2. Панкова Н.Б. Сезонная вариабельность показателей сердечно-сосудистой системы у учащихся начальной школы с разным индексом массы тела. *Патогенез*. 2021; 19(1): 60-70.
11. Яковлева М.В., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Смирнова Л.Е. Микробиота кишечника и полости рта у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4): 101-5.

### References

1. Frank J., Gupta A., Osadchiv V., Mayer E.A. Brain-Gut-Microbiome Interactions and Intermittent Fasting in Obesity. *Nutrients*. 2021; Feb 10; 13(2): 584.
2. Pankova N.B. Seasonal variability of cardiovascular parameters in elementary schoolchildren with various body mass indexes. *Patogenez*. 2021; 19(1): 60-70. (in Russian)
3. Anton S.D., Moehl K., Donahoo W.T., Marosi K., Lee S.A., et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; Feb; 26(2): 254-68.
4. Puchalska P., Crawford P.A. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 2017; 25(2): 262-84.

5. Nasser S., Vialichka V., Biesiekierska M., Balcerczyk A., Pirola L. Effects of ketogenic diet and ketone bodies on the cardiovascular system: Concentration matters. *World J Diabetes*. 2020; Dec 15; 11(12): 584-95.
6. Pamela M. Peeke 1, Frank L. Greenway, Sonja K. Billes, Dachuan Zhang, Ken Fujioka. Effect of time restricted eating on body weight and fasting glucose in participants with obesity: results of a randomized, controlled, virtual clinical trial. *Nutr Diabetes*. 2021; Jan 15; 11(1): 6.
7. Dylan A. Lowe, Nancy Wu, Linnea Rohdin-Bibby, A Holliston Moore, Nisa Kelly, Yong En Liu. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020; Nov 1; 180(11): 1491-9.
8. de Cabo, Rafael; Mattson, Mark P. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(26): 2541-51.
9. Varady K.A. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? *Obes Rev*. 2011; Jul; 12(7): e593-601.
10. Matthew Snelson, Sih Min Tan, Rachel E. Clarke, Cassandra de Pasquale, Vicki Thallas-Bonke, Tuong-Vi Nguyen, et al. Processed foods drive intestinal barrier permeability and microvascular diseases. *Sci Adv*. 2021; Mar 31; 7(14): e4841.
11. Yakovleva M.V., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Smirnova L.E. Gut and oral cavity microbiota in patients with arterial hypertension with metabolic syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2020; 64(4) 101-5. (in Russian)
12. Thaiss C.A., Zeevi D., Levy M., Zilberman-Schapira G., Suez J., Tengeler A.C., et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014; 159: 514-29.
14. Ge L., Sadeghirad B., Ball G.D.C., da Costa B.R., Hitchcock C.L., Svendrovski A., et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: Systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020; 369: m696.
15. Frank J., Gupta A., Osadchiv V., Mayer E.A. Brain-Gut-Microbiome Interactions and Intermittent Fasting in Obesity. *Nutrients*. 2021; Feb 10; 13(2): 584.
16. Kootte R.S., Levin E., Salojarvi J., Smits L.P., Hartstra A.V., Udayappan S.D., et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab*. 2017; 26: 611-9.
17. Moon S., Kang J., Kim S.H., Chung H.S., Kim Y.J., Yu J.M., et al. Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020; 12: 1267.
18. Gill S., Panda S. Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab*. 2015; 22: 789-98.

### Сведения об авторах:

**Пальцын Александр Александрович**, доктор биол. наук, проф., лауреат Государственной премии СССР, глав. науч. сотр. НИИОПП, проф. каф. общей патологии и патофизиологии РМАНПО, e-mail: lrrp@mail.ru;  
**Свиридкина Надежда Борисовна**, канд. наук, вед. науч. сотр. НИИОПП, e-mail: mag115@list.ru