



Anti-age медицина: фокус на здоровое долголетие

Основными направлениями антивозрастной медицины считаются профилактика и устранение проблем в организме, что способствует повышению продолжительности и качества жизни.

Значению состояния кишечного микробиома для предупреждения преждевременного старения, скрининга метанпродуцентов для персонификации рекомендаций по профилактике нездорового старения, а также диетических воздействий для поддержания метаболического здоровья и долголетия был посвящен симпозиум Anti-age. Данный симпозиум состоялся в рамках научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход к лечению эндокринных заболеваний. Время объединить усилия» (Москва, 16 ноября 2024 г.).

Микробиом кишечника как фактор, влияющий на преждевременное старение

Как отметил заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, д.м.н., профессор Олег Стефанович МЕДВЕДЕВ, микробиота кишечника, 95% которой находится в толстой кишке, представляет собой биореактор разнообразных микроорганизмов. В ней содержится на 30% больше микроорганизмов, чем клеток в организме хозяина.

С каждым годом интерес к физиологической роли микробиоты кишечника в регуляции работы разных органов и систем только возрастает. В настоящее время выявлено влияние кишечной микробиоты на функции мозга, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, метаболизм и другие процессы¹. Кроме того, установлены способы воздействия на нее. Так, модулировать состав и функцию микробиоты можно с помощью диеты, пищевых

волокон, пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, постбиотиков и лекарственных средств².

Известно, что активность кишечной микробиоты и ее влияние на другие системы организма обусловлены биомаркерами, такими как короткоцепочечные жирные кислоты, производные аминокислот (триметиламин, триметиламиноксид, имидазола пропионат, крезолы), и маркерами ферментативной активности, такими как водород, метан и сероводород. Так, короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная) поддерживают барьерную функцию кишечной стенки, а маркеры ферментативной активности оказывают системное антиоксидантное воздействие. В то же время избыток производных аминокислот может привести к развитию метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

Именно от состава микробиоты во многом зависит здоровое

и нездоровое старение. Чем разнообразнее состав микроорганизмов, тем выше адаптационные способности микробиоты³.

Здоровому старению способствует употребление растительных продуктов, богатых пищевыми волокнами. При этом возрастает продукция микробиотой водорода, являющегося антиоксидантом, а также короткоцепочечных жирных кислот. Установлено, что потребление пищевых волокон и цельнозерновых продуктов способно снизить риск смерти, развития сердечно-сосудистых заболеваний и значительно снизить риск возникновения сахарного диабета 2 типа (на 25–30%)⁴.

Нездоровое старение может быть обусловлено преобладанием в рационе продуктов животного происхождения, при потреблении которых возрастает продукция производных аминокислот (имидазола пропионата, крезолов, триметиламинооксида). Производные аминокислот ассоциированы со снижением чувствительности к инсулину и, следовательно, с повышенным риском развития

¹ Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. J. Transl. Med. 2022; 20 (1): 111.

² Olofsson L.E., Bäckhed F. The metabolic role and therapeutic potential of the microbiome. Endocr. Rev. 2022; 43 (5): 907–926.

³ Bradley E., Haran J. The human gut microbiome and aging. Gut Microbes. 2024; 16 (1): 2359677.

⁴ Reynolds A., Mann J., Cummings J., et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet. 2019; 393 (10170): 434–445.



Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход к лечению эндокринных заболеваний. Время объединить усилия»

инсулинорезистентности и атеросклероза⁵.

Следует отметить, что продуцируемый микробиотой водород не только всасывается в кровь и оказывает антиоксидантный эффект, но и используется метаногенными археями для синтеза метана, при этом на синтез одной молекулы метана расходуется четыре молекулы водорода⁶. В американском исследовании при проведении дыхательного теста с лактулозой у пациентов были определены два типа реакции: при выдохе у одной части пациентов выделялся водород, у другой части – метан⁷. Установлено, что с возрастом вероятность генерации метана микробиотой повышается^{8, 9}. Так, более половины лиц пожилого и старческого возраста относятся к группе метаногенных. Избыточная генерация метана за счет уменьшения продукции водорода ухудшает антиоксидантную защиту.

В собственном экспериментальном исследовании оценивалось

влияние пищевых волокон разного типа (лактозы, инулина, гуаровой камеди) на образование водорода у крыс, различающихся по скорости образования метана. Использовали бодрствующих крыс, полученных из питомника Института биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, которые оказались малометаногенными, и крыс, полученных из питомника лабораторных животных – филиала «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, оказавшихся высокометаногенными.

Эффекты пищевых волокон зависели от метаногенной активности микробиоты. У крыс с низкой метаногенной активностью (мало архей в микробиоте) пищевые волокна увеличивали образование водорода. У высокометаногенных крыс стимуляции выработки водорода микробиотой не наблюдалось.

Российские экспериментальные данные подтверждаются результатами европейского многоцентрового исследования¹⁰. В частности, показано, что при приеме пищевых волокон увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе отмечалось только у низкометаногенных лиц. Таковое отсутствовало у высокометаногенных участников исследования.

Таким образом, кишечная микробиота может предотвращать преждевременное старение. Эффективность диетических воздействий зависит от исходного состава микробиоты и соотношения между водород- и метангенерирующими микроорганизмами, поэтому рекомендуется проводить скрининг на выявление метанпродуцентов. «Скрининг на выявление метанпродуцентов позволит персонализировать рекомендации по профилактике преждевременного и нездорового старения», – констатировал профессор О.С. Медведев.

Идеальная диета для метаболического здоровья и долголетия

По словам руководителя отделения терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н. Ирины Владимировны МИСНИКОВОЙ, правильное питание может изменить жизнь человека, способствуя улучшению состава тела, состояния и функций разных органов и систем (мозга,

сердца и сосудов, иммунитета), когнитивных функций, а также продлению социальной активности. В многочисленных экспериментальных исследованиях определены возможные пути замедления старения на фоне использования разных диетических режимов. К таковым относятся гомеостаз глюкозы и энергетический гомеостаз, кетогенез, биогенез митохондрий, аутофагия, снижение воспаления¹¹.

Еще в начале XX в. была отмечена связь между ограничением калорийности пищи и увеличением продолжительности жизни. Не случайно все последующие диеты – интервальное голодание, кетодиета или диета, имитирующая голодание, – имеют ограничение калорийности.

В 2024 г. были опубликованы результаты экспериментального исследования по оценке влияния ограничения калорийности на продолжительность жизни мышей¹². В ходе исследования были сформированы пять групп: первая группа интервального

⁵ Araújo J.R., Marques C., Rodrigues C. The metabolic and endocrine impact of diet-derived gut microbiota metabolites on ageing and longevity. *Ageing Res. Rev.* 2024; 100: 102451.

⁶ Kalantar-Zadeh K., Borean K.J., Burgell R.E., et al. Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 16 (12): 733–747.

⁷ Tansel A., Levinthal D.J. Understanding our tests: hydrogen-methane breath testing to diagnose small intestinal bacterial overgrowth. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2023; 14 (4): e00567.

⁸ Polag D., Leiß O., Keppler F. Age dependent breath methane in the German population. *Sci. Total Environ.* 2014; 481: 582–587.

⁹ Takakura W., Oh S.J., Singer-Englar T., et al. Comparing the rates of methane production in patients with and without appendectomy: results from a large-scale cohort. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 867.

¹⁰ Meiller L., Sauvinet V., Breyton A.-E., et al. Metabolic signature of 13C-labeled wheat bran consumption related to gut fermentation in humans: a pilot study. *Eur. J. Nutr.* 2023; 62 (6): 2633–2648.

¹¹ Lee M.B., Hill C.M., Bitto A., Kaeberlein M. Antiaging diets: separating fact from fiction. *Science.* 2021; 374 (6570): eabe7365.

¹² Di Francesco A., Deighan A.G., Litichevskiy L., et al. Dietary restriction impacts health and lifespan of genetically diverse mice. *Nature.* 2024; 634 (8034): 684–692.



голодания не принимала пищу один раз в неделю со свободным рационом в остальные дни, вторая группа интервального голодания не принимала пищу два раза в неделю со свободным рационом в остальные дни, третья группа получала пищу с 20%-ным ограничением калорийности от обычного рациона, четвертая группа – с 40%-ным ограничением калорийности от обычного рациона, пятая группа получала любое количество пищи в любое время суток. Результаты исследования продемонстрировали парадокс диеты с ограничением калорий – чем меньше снижение веса, тем больше продолжительность жизни. Физиологическая устойчивость в виде поддержания веса, состава тела и ключевых популяций иммунных клеток оказалась основным биомаркером долголетия. Иммунный ответ, скорее всего, был предопределен генетикой. Поэтому, несмотря на мощный эффект ограничения калорий, генетический фон стал более важным фактором, определяющим продолжительность жизни.

Безусловно, из-за различий в скорости метаболизма полная экстраполяция результатов ограничения калорий у животных моделей на человека невозможна. Тем не менее ответ организма на ограничение калорийности в значительной мере может быть индивидуализирован в зависимости от генетики.

В другом исследовании на животных моделях оценивалась эффективность диеты, имитирующей голодание (Fasting Mimicking Diet – FMD)¹³. Периоды гипокалорийной диеты с ограничением белков и углеводов чередовались с периодами обычной диеты. У мышей двухмесячные

циклы FMD способствовали увеличению продолжительности жизни, уменьшению висцерального жира, заболеваемости раком и поражений кожи, омоложению иммунной системы, замедлению потери минеральной плотности кости. У старых мышей FMD ассоциировалась с нейрогенезом гиппокампа и улучшением когнитивных функций.

Авторы исследования продолжили изучать влияние диеты, имитирующей голодание, на ряд маркеров метаболизма у здоровых молодых добровольцев. Пациенты из группы FMD соблюдали гипокалорийную диету с ограничением белков и углеводов пять дней подряд каждый месяц в течение трех месяцев и возвращались к обычному питанию в промежутках между периодами кетогенной диеты. У пациентов группы FMD по сравнению с пациентами контрольной группы такой тип питания привел к достоверному уменьшению жировой массы, уровня С-реактивного белка и веса.

В ряде исследований была продемонстрирована важность клетчатки и резистентного крахмала для поддержания здоровья кишечной микробиоты^{14, 15}. Их благоприятное влияние на кишечную микробиоту было обусловлено уменьшением висцерального жира, улучшением чувствительности к инсулину, липидного профиля, моторики кишечника, снижением хронического воспаления, а также риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца и риска смерти от всех причин на 11% на каждые 10 г пищевых волокон в день.

Положительно воздействуют на организм и каротиноиды. Это природные органические пигменты, придающие яркий цвет растениям, водорослям, оперению птиц, коже животных. Установлено, что благодаря антиоксидантным свойствам каротиноиды могут быть использованы для замедления процессов старения и профилактики развития связанных с ним заболеваний¹⁶. Флавоноиды и другие полифенолы, являющиеся вторичными метаболитами растений и грибов, представляют собой гетерогенную группу фитохимических веществ. Использование флавоноидов в пище снижает риск развития ожирения, препятствуя метаболическому старению¹⁷.

К полезным жирам относятся полиненасыщенные жирные кислоты омега-3: альфа-липовая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота. Они оказывают противовоспалительное воздействие, способствуют снижению уровня триглицеридов, улучшению липидного профиля, кровообращения мозга, поддержанию когнитивных функций. Пища, богатая полиненасыщенными жирными кислотами, способствует уменьшению уровня грелина и повышению скорости насыщения¹⁸.

Завершая выступление, И.В. Мисникова сделала акцент на необходимости учета циркадных ритмов, что предусматривает распределение калорийности пищи на завтрак, обед и ужин, оптимальное временное окно приема пищи, оптимальное распределение макронутриентов на завтрак, обед и ужин и регулярность приема пищи. 🌐

¹³ Brandhorst S., Choi I.Y., Wei M., et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab.* 2015; 22 (1): 86–99.

¹⁴ Barber T.M., Kabisch S., Pfeiffer A.F.H., Weickert M.O. The health benefits of dietary fibre. *Nutrients.* 2020; 12 (10): 3209.

¹⁵ Threapleton D.E., Greenwood D.C., Evans C.E.L., et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347: f6879.

¹⁶ Bakac E.R., Percin E., Gunes-Bayir A., Dadak A. A narrative review: the effect and importance of carotenoids on aging and aging-related diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (20): 15199.

¹⁷ Montalbano G., Mhalhel K., Briglia M., et al. Zebrafish and flavonoids: adjuvants against obesity. *Molecules.* 2021; 26 (10): 3014.

¹⁸ Salman H.B., Salman M.A., Akal E.Y. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on weight loss and cognitive function in overweight or obese individuals on weight-loss diet. *Nutr. Hosp.* 2022; 39 (4): 803–813.