

А. Т. Быков¹, А. А. Дюжиков², Т. Н. Маляренко¹

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ДИЕТЫ И МЫШЕЧНЫХ НАГРУЗОК В ТОРМОЖЕНИИ СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНО-ЗАВИСИМЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, РФ¹,
Ростовский областной Центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии,
г. Ростов-на-Дону, РФ²

На основании данных последних лет представлена роль биомаркёров и ключевых модуляторов старения, таких, как длина теломеров концевых участков хромосом, *mTOR* и *сиртуинов (SIRT)* в замедлении процессов старения и профилактике хронических возрастнo-зависимых кардиоваскулярных заболеваний. Установлено, что *SIRT*, *mTOR* и другие сенсоры нутриентов выполняют важную роль во взаимосвязи диеты, метаболизма и старения. Показано значение замедления укорочения теломеров для здоровья и увеличения продолжительности жизни, а также возможность регулировать длину теломеров при помощи, например, Средиземноморской диеты. Рассмотрена также кардиопротекторная роль Окинавского, Средиземноморского и других паттернов питания и их значение для удлинения средней продолжительности жизни и сохранения здоровья старых людей. Сочетание диеты с регулярными физическими нагрузками умеренной интенсивности даёт наилучшие результаты и представляет собой эффективное средство медицины антистарения.

Ключевые слова: медицина антистарения, модуляторы старения, диета, физические нагрузки, возрастнo-зависимые кардиоваскулярные заболевания.

A. T. Bykov, A. A. Dyuzhikov, T. N. Malyarenko

CONTEMPORARY VIEW ON THE ROLE OF DIET AND EXERCISE IN INHIBITION OF AGEING AND ONSET OF CARDIOVASCULAR AGE-RELATIVE DISEASES

The objective of this review was to analyze the fundamental and clinical-epidemiological data of last years on the role of some biomarkers and key modulators for ageing, as chromosome's telomere length, *SIRT* and *mTOR*, and their possibilities to slow an onset an ageing and chronic age-relative diseases. Contemporary studies suggested that these and other sensors of nutrients play a big role in the relationship between diet, metabolism and the processes of ageing. It was revealed a significance of slowing of telomere length shortening for health and longer average life expectancy, and the possibility to control telomere length with help of Mediterranean diet, for example. It was shown the role of Okinawan, Mediterranean and some other diet patterns in health and longer average lifespan. Harmonious blend of diets and regular moderate exercises gives the best results and represents the most effective approach for anti-aging medicine.

Key words: anti-aging medicine, modulators for ageing, diet patterns, exercise, cardiovascular age-relative diseases, elderly.

В последние годы, как отмечают L. Fontana et al. [11], во многих странах значительно активизировались исследования по медицине антистарения. Современные фундаментальные и клинические изыскания в этой области, проводимые зачастую международными коллективами, фокусируются, главным образом, на роли концевых участков линейных хромосом – теломеров, а также *mTOR* (цитоплазматической протеин киназы, находящейся во всех клетках млекопитающих), и группы деацетилаз–сиртуинов (*SIRT*) в механизмах процессов клеточного и организменного старения и его замедления. Естественно, большое внимание уделяется также

путям активации механизмов антистарения с уточнением, в частности, вклада различных паттернов питания и физической активности людей [8, 15, 16, 27, 29].

Как известно, в процессе старения человека выделяют первичное и вторичное старение. На протяжении жизни независимо от заболеваний, неблагоприятных условий внешней среды или нездорового образа жизни постепенно нарастают неизбежные, прогрессирующие с возрастом структурно-функциональные нарушения. Эти естественные процессы регрессии относят к так называемому первичному старению, гетерохронные признаки которого в разных системах организма человека можно выявить

даже в молодом возрасте. Вторичное старение развивается на фоне повреждения структур и функций при хронических заболеваниях и неблагоприятном воздействии факторов внешней среды. Замедление первичного старения может привести к увеличению максимальной продолжительности жизни. Защитные мероприятия против вторичного старения у людей пожилого и старческого возраста приводят к увеличению средней, но не максимальной, продолжительности жизни [17]. Понимание разницы между процессами первичного и вторичного старения необходимо для интерпретации эффектов различных воздействий на продолжительность жизни человека.

В представляемом обзоре результатов исследований, проведенных в разных странах в последнее время, мы, главным образом, сосредоточились на путях торможения первичного старения и предупреждения вторичного старения и возраст-зависимых заболеваний сердечно-сосудистой системы при помощи диеты и физических нагрузок.

Маркёры старения – потенциальные мишени медицины антистарения

Перечень маркёров старения с развитием науки обновляется. В последнее время к ним среди прочих относят длину теломеров концевых участков линейных хромосом, сиртуины, mTOR, а также возраст-зависимые хронические заболевания.

Теломеры. Установлено, что теломеры концевых участков линейных хромосом защищают физическую целостность и предупреждают потерю геномной ДНК. На примере теломеров в лейкоцитах периферической крови (общепринятом субстрате для выделения теломеров) установлено, что они укорачиваются при каждом делении клеток, и в результате у пожилых и старых людей длина теломеров достоверно меньше, чем у людей среднего возраста ($p < 0,001$) [16]. Это неизбежное с увеличением возраста человека изменение длины теломеров ускоряется при оксидантном стрессе и воспалении, оно ассоциируется с повышенным риском развития возраст-зависимых хронических заболеваний и с уменьшением длительности жизни [8, 16]. Длина теломеров является биомаркёром кумулятивного оксидантного стресса и биологического возраста, она считается независимым предиктором выживания. Укорочение теломеров с возрастом происходит у разных людей с различной скоростью, зависящей от их психо-эмоционального состояния и образа жизни: оно более интенсивно у табакокурльщиков, у ведущих малоподвижный образ жизни, или предпочитающих нездоровое питание, а также при затянувшейся депрессии. Затормозить укорочение теломеров могут диеты и физическая активность человека [8, 9].

mTOR (или целевая мишень рапамицина) – это цитоплазматическая протеинкиназа, локализуемая во всех клетках млекопитающих; mTOR путь является рецептором нутриентов, гормонов, цитокинов и факторов роста. В ответ на их сигналы mTOR обеспечивает нарастание массы клеток, а также регулирует различные клеточные функции, как секреция инсулина в β -клетках, накопление липидов в адипоцитах и другие [2]. В процессе клеточного цикла рост клеток уравновешивается их делением. В пролиферирующих клетках mTOR активирован. В клетках, находящихся в покое, mTOR путь в норме не активен. Клетки стареют, когда клеточный цикл блокирован, а mTOR путь еще активен. Блокировать клеточный цикл без деактивации mTOR могут, например, стрессы,

что вызывает ускоренное клеточное старение. Подавление активности mTOR тормозит старение, переводя блокирование клеточного цикла в состояние покоя клеток. mTOR вовлечена также в старение стволовых клеток организма, и регуляция активности mTOR может вызвать эффект омоложения стареющих гемопоэтических стволовых клеток организма [5].

Клеточное старение определяют как сверхактивацию чувствительных к нутриентам mTOR путей. Старение вначале проявляется увеличением функции, например, высоким уровнем АД, глюкозы, липидов, инсулина (в частности, вследствие сверхактивации mTOR в гладкомышечных клетках сосудов сердца, в печени, в жировых и β -клетках); оно может десятилетиями протекать бессимптомно. Когда старение вызывает повреждение органов, развивается их гипофункция и даже блокирование функции. M. V. Blagosklonny [2] подчеркивает, что не повреждение вызывает старение, а старение приводит к повреждению различных структур и функций организма.

Активируют mTOR и пути mTOR аминокислоты и нутриенты, подобные углеводам, а также свободные радикалы, а в свою очередь, mTOR по механизму обратной связи увеличивает их образование, что приводит к ускорению процессов старения. Однако, инактивация генов, кодирующих mTOR путь, может увеличить продолжительность жизни. Эти гены абсолютно необходимы в процессе развития организма, но когда развитие завершается, дальнейшая активность mTOR пути вызывает старение и возраст-зависимые заболевания. Подавляют активацию mTOR кверцетин, обнаруженный в овощах, фруктах и специях, некоторые компоненты кофе и зелёного чая, ресвератрол, а также такие геросупрессоры, как SIRT1 и другие, они действуют и на метаболические пути. Ингибиторы mTOR в наши дни могут быть использованы как безопасное лекарство от старения [2]. Многие потенциально полезные для здоровья нутриенты не действуют непосредственно на активность mTOR, но могут модулировать активность mTOR пути.

Считается, что mTOR является ключевым модулятором старения и ассоциированных с ним заболеваний [18]. Так, например, подавление mTOR рассматривается сейчас как возможная стратегия для стабилизации атеросклеротических бляшек [24]. Чувствительный к нутриентам mTOR путь активируется пищей с повышенным содержанием глюкозы и жирных кислот, избыток которых ускоряет начало хронических возраст-зависимых заболеваний и укорачивает жизнь. И наоборот, ограничение калорийности питания может снизить активность mTOR пути, замедлить старение и отсрочить развитие этих заболеваний.

Сиртуины. Исследователи из ведущих научных центров разных стран считают семейство сиртуинов (SIRT1-7) основным белковым веществом, задействованным в продлении жизни. Знания о функциях различных сиртуинов экспоненциально возросли в последние 5 лет. Большинство работ сфокусировано на изучении SIRT1 и SIRT3, главных регуляторов окислительно-восстановительных процессов в клетках и тканях. Показано, что SIRT1 – это ведущий регулятор энергетического метаболизма и оксидантного стресса. SIRT1 необходим также для длительного роста мезенхимальных стволовых клеток человека. SIRT1 и некоторые другие сиртуины ускоряют метаболизм жира, модулируют дыхание митохондрий, поддерживают их функцию и оптимизируют накопление энергии. SIRT1 регулирует циркадианный ритм; установ-

лено также, что SIRT3 и SIRT6 контролируют митохондриальную и ядерную циркадианную функцию [25].

Активация многих сиртуинов может вызывать увеличение продолжительности жизни. В эксперименте было установлено, что под влиянием активации сиртуина продолжительность жизни лабораторных животных увеличилась у самок на 16%, а у самцов – на 9%. При экстраполяции на человека исследователи из Вашингтонского университета в Сент-Луисе получили весьма внушительные цифры – при умеренной активации сиртуина женщины могли бы доживать до 100 лет, а мужчины – до 80 лет и более. Важным является такой результат экспериментов: активация сиртуина в мозге сдвигала момент запуска процессов старения, но не замедляла его темп: старение просто позже начиналось.

При диете с ограниченной калорийностью отмечается повышенная экспрессия SIRT2 в жировой ткани; следовательно, активация SIRT2 через эту диету может обеспечить защиту от ожирения, что важно и для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы при старении. Содержание SIRT3 при этой диете повышается в жировой ткани, скелетных мышцах и печени и, наоборот, снижается при диете с избытком калорий. В экспериментальных исследованиях установлено, что дефицитарность по SIRT3 приводит к непереносимости глюкозы и повышенному оксидантному стрессу в скелетных мышцах.

Выраженная экспрессия SIRT6 защищает от ожирения, вызванного нездоровой диетой, повышает толерантность к глюкозе и снижает накопление жира. Активация SIRT6 обеспечивает регуляцию путей воспаления, защиту от наступления метаболической дисфункции, ассоциирующейся с возрастом и, возможно, от старения как такового [Hall et al., 2013]. В эксперименте показано, что при дефиците SIRT6 развивается сердечная недостаточность, гипертрофия сердца и фиброз миокарда. У людей с сердечной недостаточностью экспрессия SIRT6 также снижена. SIRT6, блокируя IGF-AKT сигналы, может также защищать сердце от гипертрофии [32].

Все агенты, усиливающие активность SIRT1, являются потенциальными лечебными факторами заболеваний, сопровождающих старение, в том числе, патологии сердечно-сосудистой системы (однако при раке терапевтическое значение, наоборот, имеют ингибиторы SIRT1, поскольку в активном состоянии он усиливает рост клеток). Например, повышает уровень SIRT1 полифенол ресвератрол, защищающий эндотелий сосудов от оксидантного стресса (например, через триптофан), и тем самым замедляет старение сосудов и продлевает жизнь [19]. При умеренной активации экспрессии SIRT1 гипертрофия сердца ограничивается за счёт редукции уровней рецептора ангиотензина II, но сверхактивация может привести к обратному результату.

Все эти факты свидетельствуют о роли сиртуинов в поддержании структуры и функции сердца, защите от заболеваний, ассоциирующихся со старением, и указывают на участие SIRTв увеличении продолжительности жизни.

Маркёры возрастнo-зависимых заболеваний сердечно-сосудистой системы – маркёры старения

При старении гиперактивация клеток в итоге приводит к изменению структуры и угнетению их функции, что является причиной возрастнo-зависимых хронических заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой систе-

мы. Эти заболевания служат мерой выраженности вторичного старения, они могут не только снижать качество жизни, но и укорачивать её, приводя к смерти. Ранние маркёры этих заболеваний (устойчивость к инсулину, повышенное артериальное давление, уровень С-реактивного белка) считаются лучшими маркёрами старения, их комплекс предопределяет не просто длительность жизни, но продолжительность здоровой жизни [2].

Показано, что SIRT1 способен выполнять защитную роль против оксидантных стрессов при ишемии миокарда, повышая устойчивость к ней. Суммарный эффект SIRT1 на клетки эндотелия контролирует рост сосудов и обеспечивает их защиту от атеросклероза и старения. При длительной активации mTOR пути повышается риск атеросклероза, кардиомиопатии и других возрастнo-зависимых заболеваний [24]. Выраженным активатором mTOR являются аминокислоты, в то же время выявлена роль различных нутриентов в его подавлении, например, содержащихся в кофе, зелёном чае, фруктах (особенно в яблоках), овощах, специях. Оказалось, что геросупрессоры могут задержать развитие любых хронических заболеваний, ассоциирующихся со старением. Так, при лечении какого-либо сердечно-сосудистого заболевания эффект препаратов антистарения, например, рапамицина проявляется у одного и того же пациента и в отношении других возрастнo-зависимых болезней, не ассоциирующихся с системой кровообращения. Например, при лечении атеросклероза или гипертрофии сердца можно получить позитивное действие рапамицина на ретинопатию, болезнь Паркинсона, остеопороз, устойчивость к инсулину, аутоиммунные заболевания и другие. У пациентов пожилого и старого возраста спектр эффектов рапамицина представляется весьма впечатляющим, он включает и профилактику ретеннозов коронарных артерий или возрастнoй макулодегенерации. Даже такие побочные эффекты терапией рапамицином, как тромбоцитопения и гиперлипидемия, способствуют, по сути, профилактике тромбозов и атеросклероза у пожилых и старых людей.

Таким образом, SIRT, mTOR и длина теломеров концевых участков линейных хромосом вполне могут быть не только биомаркёрами старения, но и мишенями медицины антистарения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых и старых людей. Показано также, что SIRT, mTOR и другие сенсоры нутриентов выполняют важную роль во взаимосвязи диеты, метаболизма и старения [18]; идентифицированы также некоторые важные нутриент-чувствительные пути, как mTOR путь, модулирующие процессы старения.

Роль различных диет в торможении процессов старения сердечно-сосудистой системы и профилактике возрастнo-зависимых заболеваний сердечно-сосудистой системы

Многочисленными исследованиями установлено, что определённые диеты и физические нагрузки могут через эпигенетические механизмы отсрочить запуск механизмов первичного старения и затормозить процессы вторичного старения отдельных систем и организма в целом, уменьшить заболеваемость и смертность пожилых и старых людей [28]. Однако всё ещё трудно оценить, какие долгосрочные диетические воздействия могут быть наиболее эффективными в снижении риска возрастнo-зависимых заболеваний и увеличения продолжительности жизни при старении. В то же время, данные по роли

□ Клинический обзор

описанных здесь факторов в ускорении или замедлении процессов старения могут помочь в реализации этой задачи, для чего, считает К. Verburgh [33], необходимо формирование новой научной дисциплины – нутригеронтологии, изучающей влияние различных диет на процессы старения, возрастнo-зависимые заболевания и продолжительность жизни, и представляющей собой синтез знаний по биогеронтологии, питанию и медицинским проблемам при старении. Нутригеронтологический подход может быть применим во всех областях медицины, общим для которых являются возрастнo-зависимые хронические заболевания, в том числе, кардиоваскулярной системы.

Средиземноморская диета

Качество диеты является ключевым для здоровья человека. В этом отношении Средиземноморский тип диеты наиболее хорошо изучен [10]. Приверженность к Средиземноморской диете с невысоким гликемическим индексом и содержащей много противовоспалительных компонентов, соотносится с низкой смертностью и пониженным риском хронических заболеваний, в том числе, кардиоваскулярных [22]. Средиземноморская диета способствует снижению смертности от ИМ, уменьшению возможности развития сердечной недостаточности, а также улучшению диастолической функции сердца. Показано, что с помощью этой диеты можно модулировать старение эндотелия, ассоциирующееся с оксидантным стрессом [23].

Установлена также ассоциация между длиной теломеров, активностью теломеразы у пожилых и старых людей и Средиземноморской диетой при выраженной приверженности к ней, что доказывает, как считают авторы, роль этой диеты в обеспечении здоровья и долгожительства. Высокая активность теломеразы также ассоциируется с меньшей смертностью старых людей при возрастнo-зависимых хронических кардиоваскулярных заболеваниях [3, 8]. Эффекты активированной теломеразы демонстрируют ещё один защитный механизм традиционной Средиземноморской диеты.

Выраженность эффектов диет на здоровье может зависеть от продолжительности их применения. Так, например, в одном из исследований в начале XXI столетия при использовании Средиземноморской диеты в течение 1 года для пациентов с патологией коронарных артерий не было выявлено достоверного уменьшения провоспалительных биомаркёров старения ($p > 0,05$). В другом исследовании в группе пациентов с метаболическим синдромом следование диете, подобной Средиземноморской, в течение 2 лет сопровождалось уменьшением маркёров воспаления ($p < 0,05$) по сравнению с эффектами обычной, хотя и разумной, диеты. Показано, что приверженность к Средиземноморской диете может обеспечить первичную профилактику старения и кардиоваскулярных заболеваний [13].

Установлено, что эффекты антистарения свойственны нескольким компонентам этой диеты, включая оливковое масло, антиоксиданты, омега-3 и омега 6 полиненасыщенные кислоты, полифенолы и флавоноиды. Так, например, регулярное потребление оливкового масла ассоциируется со сниженным риском кардиоваскулярных заболеваний, ожирения, гипертензии, улучшением функции эндотелия, снижением оксидантного стресса, что обеспечивает здоровое старение и долгожительство [7]. Олеуропеин, компонент оливкового масла, защищает реперфузированный миокард от оксидантного повреж-

дения после острого инфаркта миокарда (ИМ) и уменьшает размер вызванного им повреждения. Кроме того, большое количество фруктов и овощей в пищевом рационе способствует поддержанию систолической и диастолической функции левого желудочка, главным образом вследствие высокого содержания в них фитонутриентов и антиоксидантов, и снижению смертности среди пожилых и старых людей [6]. Гиперурикемия, общая медицинская проблема у стареющих людей, способствующая повышенной кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, при регулярной Средиземноморской диете теряет свою остроту, особенно у мужчин.

В 5 районах мира выявлено наибольшее количество долгожителей ≥ 100 лет. Это Окинава (Япония), Лома Линда (Италия), Калифорния (США), Икария (Греция) и Никоя (Коста-Рика) [31]. У населения этих местностей практически совпадает образ жизни, уровень ежедневной физической активности, позитивный настрой и привычка к речевому выражению всех проблем, периоды отдыха во время работы и сиеста в середине дня. Диета с большим количеством фруктов, овощей и дикорастущих растений и с низким содержанием мясных продуктов близка к Средиземноморской диете. Сейчас в число ведущих стран по продолжительности жизни населения и обеспечения здорового старения входит также Израиль.

Окинавская диета

Как отмечается в обзоре исследователей из Международного университета Окинавы и других университетов и научных центров этой самой южной префектуры Японии [36], она отличается не только наибольшей средней продолжительностью жизни населения и самым большим числом долгожителей, но и низким риском возрастнo-зависимых заболеваний. Во многом это обусловлено образом жизни окинавцев и низкокалорийной диетой, но насыщенной нутриентами, особенно фитонутриентами в виде антиоксидантов и флавоноидов, и низким содержанием в пищевом рационе мяса, обработанных зёрен, сатурированных жиров, сахара, соли и жирных молочных продуктов. Такие особенности этой диеты, как низкий уровень сатурированных жиров, высокий антиоксидантный индекс и низкая гликемическая нагрузка вносят вклад в снижение риска кардиоваскулярных и других хронических возрастнo-зависимых заболеваний через многие механизмы, включая пониженный оксидантный стресс. Так, например, смертность от ИМ среди мужчин Окинавы в 6 раз ниже, а среди женщин – в 11,2 раза ниже, чем у населения Америки; по сравнению с данными остальных префектур Японии смертность по этой причине ниже: в мужской популяции Окинавы в 1,6 раза, а у женщин – в 2,85 раз [35]. Многие характеристики Окинавской диеты близки к диетическим паттернам Средиземноморской, DASH-диеты (направленной против артериальной гипертензии) и диеты с ограниченной калорийностью, но при традиционной Окинавской диете потребляется наименьшее количество жиров, наибольшее количество углеводов, в основном из ресурсов овощей, и очень высокое количество антиоксидантов с включением в рацион низкокалорийных оранжево-жёлтых корнеплодов, как, например, сладкий картофель, зеленых листовых овощей, трав и множества специй. Эта низкоэнергетическая диета обладает наибольшими возможностями предупреждения риска многих возрастнo-зависимых заболеваний, а также профилактики дефи-

цита нутриентов по сравнению с высокоэнергетическими диетами. В целом ценность этой диеты – её потенциальные свойства, повышающие уровень здоровья и качества жизни. Доказательством ценности традиционной Окинавской диеты может служить то, что после II Мировой войны в Японии в результате копирования американского паттерна питания произошли неблагоприятные изменения в диете молодого поколения окинавцев. Молодёжь теперь имеет более высокий риск ожирения, сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний по сравнению со старыми жителями Окинавы. Но сейчас в Японии повысился интерес к здоровью, увеличению продолжительности жизни без болезней и к традиционной Окинавской диете; начато обучение молодёжи по Окинавскому пути питания [36].

Долгожительство Окинавской и Средиземноморской популяций свидетельствует, что приверженность к одноименным диетам может способствовать замедлению процессов старения.

Ограничение калорийности пищи и долгожительство

Другим аспектом диетического паттерна, связанного с долгожительством, является потребление энергии. Ограничение калорийности пищи на протяжении жизни ассоциируется с задержкой начала возраст-зависимых хронических заболеваний, в том числе к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, может улучшать симпатико-парасимпатический баланс в регуляции сердца, уменьшая частоту сердечных сокращений и увеличивая вариабельность сердечного ритма. Долговременное ограничение калорий ассоциируется также с улучшением кардиометаболических параметров, снижением выраженности атеросклероза и уменьшением диастолической дисфункции [34].

Недавно стало ясно, что у человека сиртуины функционируют как внутриклеточные регуляторные протеины; они являются сенсорами питательных веществ и реагируют на изменение количества и качества питания, а низкокалорийная диета стимулирует синтез SIRT [14]. Ограничение калорийности пищевого рациона вызывает ядерную локализацию SIRT1, что ассоциируется с повышением резистентности к ишемии. Эффекты экспрессии разных сиртуинов в тканях сердца могут в определенной мере объяснить роль диеты с ограничением калорийности в защите человека от сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя получено множество данных, подтверждающих связь между возраст-зависимыми изменениями у человека и ограничением калорийности пищи с её позитивными эффектами в отношении здоровья и уменьшения смертности человека, М. McCartney [26] говорит о недостатке достоверных свидетельств, что эта диета приводит к долгожительству.

Существуют альтернативные способы антистарения, которые легче поддерживать, так как не требуют длительного ограничения потребления пищи. Например, изменение качества диеты в противовес ограничению количества пищи. Уменьшение потребления мяса (и поступления с пищей метионина) может снизить оксидантные повреждения в митохондриальной ДНК и образование провоспалительных факторов, что уменьшает общий сердечно-сосудистый риск. Специфические компоненты пищевых продуктов, такие, как ресвератрол – растительный полифенол, обнаруженный в коже ягод красного

винограда, активируя SIR2 – гомолог SIRT1, копирует позитивные эффекты диеты с ограничением калорийности. Даже в случае потребления человеком большого количества жира пищевые добавки с ресвератролом снижают уровень циркулирующих провоспалительных факторов и улучшают толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. Ряд продуктов питания и диет объединяют в группу диет и продуктов антистарения в связи с их противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [7]. Любые диеты не должны сверх активировать рецепторы mTOR, инсулина и инсулино-подобного фактора роста, а должны стимулировать пути сопротивления клеточному стрессу, обеспечивать развитие множества механизмов, которые позитивно влияют на процесс старения [7].

Вегетарианские диеты ассоциируются с более низкой смертностью людей, придерживающихся их, по сравнению с диетами, содержащими много мяса; большее содержание растительных протеинов в вегетарианской пище и меньшее – метионина может вносить вклад в поддержание здоровья и увеличение продолжительности жизни.

Другим альтернативным приёмом является **сочетание физической активности и здоровой диеты**, например, гипокалорийческой Средиземноморской диеты [12]. Как известно, основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний являются дисфункция эпителия микрососудов и низкая толерантность к физическим нагрузкам, особенно у людей с малоподвижным образом жизни. Показано, что комплекс Средиземноморской диеты и физических тренировок умеренной мощности в течение от 8 недель до одного года вызывает значительное улучшение нарушающейся с возрастом кардиореспираторной мощности, функции эндотелия и активности микрососудов верхних и нижних конечностей [1, 20, 21]. При сочетании диеты и физических нагрузок активируются те же метаболические пути, развиваются такие же, как при диете с ограниченной калорийностью, и даже более выраженные противовоспалительные, антиоксидантные и кардиопротекторные эффекты, чем при одном воздействии здоровой диеты или одной физической активности [26]. Физическая активность совместно со здоровым питанием рекомендуется как эффективное средство профилактики первичного и вторичного старения и развития возраст-зависимых хронических заболеваний [4].

В заключение отметим, что в замедлении процессов старения и профилактике хронических возраст-зависимых заболеваний большую роль играют биомаркеры и ключевые модуляторы старения, такие, как длина теломеров концевых участков хромосом, mTOR и сиртуины (SIRT). Установлено, что SIRT, mTOR и другие сенсоры нутриентов выполняют важную роль во взаимосвязи диеты, метаболизма и старения. Так, например, ограничение калорийности питания может снизить активность чувствительного к нутриентам mTOR пути, замедлить старение и отсрочить развитие сердечно-сосудистых и других заболеваний. Сиртуины также, как mTOR, являются сенсорами питательных веществ и реагируют на изменение количества и качества питания, а низкокалорийная диета стимулирует синтез SIRT. Современными исследованиями показано значение замедления укорочения теломеров для здоровья и увеличения продолжительности жизни и доказана возможность регулировать длину теломеров при помощи, например, Средиземноморской диеты. Установлена также роль традиционного Окинав-

ского паттерна питания в удлинении продолжительности жизни и сохранении здоровья старых людей.

Таким образом, данные научных исследований свидетельствуют, что Окинавская, Средиземноморская и некоторые другие диеты являются эффективной превентивной стратегией, направленной не только на отдельных стареющих индивидов, но и на популяцию в целом, обеспечивая улучшение здоровья, уменьшение риска хронических возраст-зависимых заболеваний и снижение смертности при них, а также увеличение средней и максимальной продолжительности жизни [12, 13]. Доказано, что не только ограничение калорийности, но и качество диеты имеет значение для обеспечения здорового долголетия [30]. Сочетание же здоровой диеты с регулярными физическими нагрузками умеренной интенсивности усиливает позитивное воздействие каждого компонента такого превентивного комплекса [26] и может служить эффективной стратегией медицины антистарения.

Литература

1. Alkhatib A., Klonizakis M. Effects of exercise training and Mediterranean diet on vascular risk reduction in postmenopausal women // *Clin. Hemoreol. Microcirc.* – 2014. – Vol. 57, № 1. – P. 33–47.
2. Blagosklonny M. V. Increasing healthy lifespan by suppressing aging in our lifetime // *Cell Cycle*. 2010. – Vol. 9, № 24. – P. 4788–4794.
3. Boccardi V., Esposito A., Rizzo M. R. et al. Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly // *PLoS One*. – 2013. – № 8. – e62781.
4. Chedraui P., Pérez-López F/R. Nutrition and health during mid-life: searching for solutions and meeting challenges for the aging population // *Climacteric*. 2013 August 16. Supply 1. – P. 85–95.
5. Chen C., Liu Y., Zheng P. mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells // *Sci. Signal.* – 2009. – № 2. – P. 75.
6. Chrisohoo C., Pitsavos C., Metallinos G., et al. Cross-sectional relationship of a Mediterranean type diet to diastolic heart function in chronic heart failure patients // *Heart Vessels*. – 2012. – Vol. 27. – P. 576–584.
7. Chrisohoo C., Stefanadis C. Longevity and diet: myth or pragmatism? // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 76. – P. 303–307.
8. Crous-Bou M., Fung T. T., Prescott J., et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. g6674.
9. Du M., Prescott J., Kraft P., et al. Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 175. – P. 414–422.
10. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1279–1290.
11. Fontana L., Kennedy B. K., Longo V. D., et al. Medical research: treat ageing // *Nature*. 2014 Jul. 24. – Vol. 511 (7510). – P. 405–407.
12. Fernandez J. M., Rosado-Alvarez D., da Silva Grigoletto et al. Moderate-to-high-intensity training and a hypocaloric Mediterranean diet enhance endothelial progenitor cells and fitness in subjects with metabolic syndrome // *Clin. Sci.* – 2012. – Vol. 123. – P. 361–373.
13. Garcia-Fernandes E., Rico-Cabanas L., Rosgaard N. et al. Mediterranean diet and cardiometabolic disease: a review // *Nutrients*. – 2014. – № 6. – P. 3474–3500.
14. Guarente L. Calorie restriction and sirtuin revisited // *Genes & Develop.* – 2013. – Vol. 27. – P. 2072–2085.
15. Hall J. A., Domini J. E., Lee Y., Puigserver P. The sirtuin family's role in aging and age-associated pathologies // *J. Clin. Invest.* 2013 March 1. – Vol. 123, № 3. – P. 973–979.
16. Haycock P. C., Heydon E. E., Kaptoge S. et al. Leukocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. g4227.
17. Holloszy J. O., Fontana L. Caloric restriction in humans // *Exp. Gerontol.* 2007. August. – Vol. 42, № 8. – P. 709–712.
18. Johnson S. C., Rabinovitch P., Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease // *Nature*. – 2013. – Vol. 493. – P. 338–345.
19. Kao C.-L., Chen L.-K., Chang Y.-L. et al. Resveratrol protects human endothelium from H₂O₂-induced oxidative stress and senescence via SIRT1 activation // *J. Atherosclerosis a. Thrombosis*. – 2010. – Vol. 17, № 9. – P. 970–979.
20. Klonizakis M., Alkhatib A., Middleton G. Long-term effects of an exercise and Mediterranean diet intervention in the vascular function of an older healthy population // *Microvasc. Res.* 2014 Sep. – Vol. 95. – P. 103–107.
21. Klonizakis M., Alkhatib A., Middleton G., Smith M. F. Mediterranean diet and exercise-induced improvement in age-dependent vascular activity // *Clin. Sci.* – 2013. – Vol. 124, № 9. – P. 579–587.
22. Lopez-Garcia E., Rodriguez-Artalejo F., Li T. Y. et al. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 99. – P. 172–180.
23. Marin C., Yubero-Serrano E. M., Lépez-Miranda J., Pérez-Jiménez F. Endothelial aging associated with oxidative stress can be modulated by a healthy Mediterranean diet // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14. – P. 8869–8879.
24. Martinet W., De Loof H., De Meyer G. R. Y. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 233. – P. 601–607.
25. Masri S., Sassone-Corsi P. Sirtuins and the circadian clock: blinging chromatin and metabolism // *Sci. Signal.* – 2014. – Vol. 7, Issue 342. – P. re6.
26. McCartney M. Calorie restriction and longevity: fast and loose? // *Br. Med. J.* – 2012. – Vol. 345. E6872.
27. Morriss B. J. Seven sirtuin for seven deadly disease of aging // *Free radical Biol. A. Med.* – 2013. – Vol. 56. – P. 133–171.
28. Nakagawa S., Lagisz M., Hector K. L., Spencer H. G. Comparative and meta-analytic insights into life extension via dietary restriction // *Aging Cell*. – 2012. – № 11. – P. 401–409.
29. Pucci B., Villanova L., Sansone L. et al. Sirtuins: the molecular basis of beneficial effects of physical activity // *Internal and Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 23–25.
30. Rizza W., Veronese N., Fontana L. What are the role of calorie restriction and diet quality in promoting healthy longevity // *Ageing Research Rev.* – 2014. – Vol. 13. – P. 38–45.
31. Stefanidis C. I. Aging, genes and environment: lessons from the Ikaria study // *Hellenic J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 54, № 3. – P. 237–238.
32. Sundareshan N. R., Vasudevan P., Zhong L. et al. The sirtuin SIRT6 blocks IGF-AKT signaling and development of cardiac hypertrophy by targeting c-Jun // *Nature Medicine*. – 2012. – Vol. 18. – P. 1643–1650.
33. Verburgh K. Nutritional gerontology: why we need a new scientific discipline to develop diets and guidelines to reduce the risk of aging-related disease // *Aging Cell*. 2015 Feb. – Vol. 14, № 1. – P. 17–24.
34. Weiss E. P., Fontana L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature // *Am. J. Physiol. Heart a. Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301. H1205–1219.
35. Willcox B. J., Willcox D. C., Todoriki H. et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and lifespan // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1114. – P. 434–455.
36. Willcox D. C., Willcox B. J., Todoriki H., Suzuki M. The Okinawan diet: health implications of low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2009. – Vol. 28, № 4. – P. 500S–516S.

Поступила 12.03.2015 г.