Ограничение калорийности пищи – ключ к профилактике сосудистого старения

Я.А.Орлова✉
ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

Исследования последних десятилетий позволяют предположить, что замедление процессов старения в настоящее время является реалистичной целью. Описан целый ряд физиологических процессов, которые могут повлиять на смертность и связанное с возрастом ухудшение функционального состояния. Одним из наиболее изученных воздействий является ограничение калорийности пищи (ОКП), которое предполагает снижение ежедневного потребления калорий на 30–50% по сравнению с неограниченным приемом пищи. Показаны эффекты ОКП на суммарный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, на разные биомаркеры старения у людей без ожирения, на артериальное давление и др.
Ключевые слова: ограничение калорийности пищи, сосудистое старение, профилактика, сиртуины, небиволол.

✉orlova@cardio.ru

Для цитирования: Орлова Я.А. Ограничение калорийности пищи – ключ к профилактике сосудистого старения. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 89–95.

Restriction of caloric intake is a key to prevention of vascular ageing

Ya.A.Orlova✉
M.V.Lomonosov Moscow State University. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie gory, d. 1

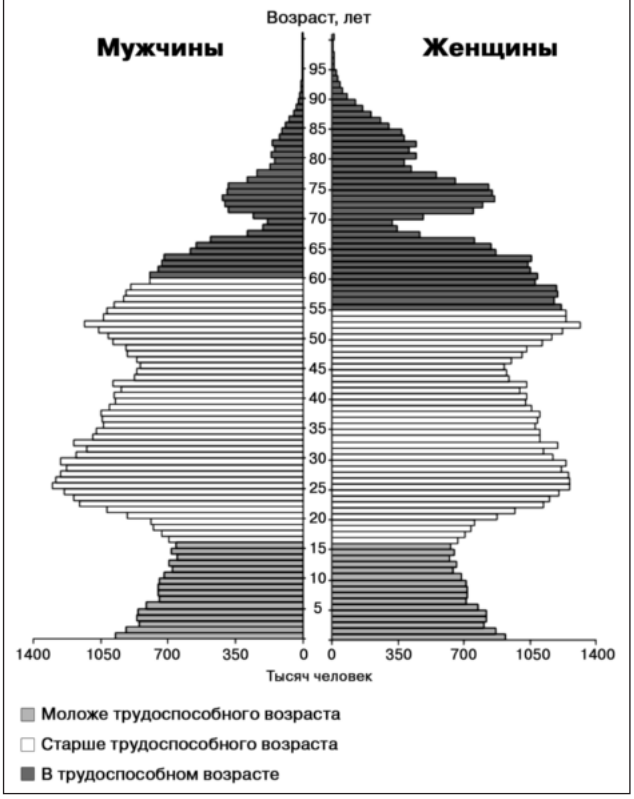
Studies in recent decades suggest that slowing down the aging process is now real. We describe a number of physiological processes, which may affect the mortality and age-related deterioration of the functional state. One of the most studied impact is to limit caloric intake, which implies a decrease in daily caloric intake by 30-50% compared with an unlimited meal.
Showing the effects of GST on the total risk of developing cardiovascular disease, different biomarkers of aging in people without obesity, blood pressure, and others.
Key words: caloric restriction, vascular aging, prevention, sirtuins, nebivolol.

✉orlova@cardio.ru

For citation: Orlova Ya.A. Restriction of caloric intake is a key to prevention of vascular ageing. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 89–95.

В первой половине XX в. распределение населения по возрасту имело вид правильной пирамиды, где основание составляли дети и подростки [1]. В настоящее время демографический профиль значительно изменился (рис. 1). Улучшение санитарно-гигиенических условий, развитие общественного здравоохранения, появление антибиотиков и вакцин привели к увеличению средней продолжительности жизни и как следствие – возрастанию доли людей пожилого и старческого возраста. Согласно международным критериям население считается старым, если более 7% его составляют люди 65 лет и старше. К началу 2014 г. каждый 8-й россиянин, т.е. 12,9% жителей страны, находился в возрасте 65 лет и более [2].

Рис. 1. Возрастно-половой состав населения Российской Федерации на 1 января 2013 г.



Необходимо отметить, что подобные тенденции наблюдаются во всех развитых странах мира. В США, как ожидается, число людей в возрасте 65 лет и старше увеличится более чем в 2 раза в ближайшие 50 лет: с 43 млн в 2010 г. до 106 млн в 2060 г. По данным Госкомстата, в Финляндии численность пожилого населения в 2012 г. достигла 18%, в Японии – 23% [3]. Старение населения неизбежно приводит к увеличению числа возрастассоциированных заболеваний. Изменение демографической ситуации требует новых решений в области медицинской науки и здравоохранения.

Многие эксперты в сфере общественного здоровья считают, что смещение фокуса медицинских инвестиций в область профилактики старения в целом вместо ориентации на борьбу с отдельными заболеваниями приведет к значительному повышению физического здоровья, социальной активности населения и будет иметь большую экономическую отдачу [4]. D.Goldman и соавт., используя микросимуляционную модель оценки будущих расходов на здравоохранение в США, сравнили две стратегии продления активной жизни человека – болезнь-специфическую и ориентированную на задержку старения. В соответствии с полученными результатами польза от борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и раком не даст существенного улучшения здоровья и долголетия до 2060 г. – в основном за счет конкурирующих рисков. Даже полная победа над раком, возможная только гипотетически, привела бы к увеличению продолжительности жизни всего на 3 года. В противоположность этому снижение вероятности развития возрастассоциированных болезней всего на 1,25% с 2030 по 2060 г. будет ежегодно увеличивать число здоровых людей в возрасте старше 65 лет в США на 5%, т.е. на 11,7 млн [5].

Исследования последних десятилетий позволяют предположить, что замедление процессов старения в настоящее время является реалистичной целью. Описан целый ряд физиологических процессов, которые могут повлиять на смертность и связанное с возрастом ухудшение функционального состояния [6–9]. Оптимизм внушают результаты генетических, экологических и фармацевтических вмешательств, продемонстрировавших возможность продлить жизнь модельных животных до 10 раз [10].

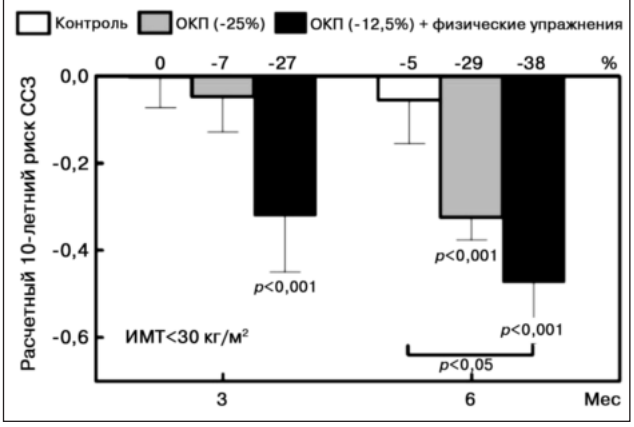
Одним из наиболее изученных воздействий является ограничение калорийности пищи (ОКП), которое предполагает снижение ежедневного потребления калорий на 30–50% по сравнению с неограниченным (ad libitum, или вволю) приемом пищи. В 1935 г. вышла в свет работа, впервые показавшая, что ОКП может увеличить среднюю и максимальную продолжительность жизни крыс [11]. К настоящему времени опубликованы результаты исследований по успешному продлению продолжительности жизни и задержке развития возрастзависимых заболеваний дрожжей, нематод, плодовых мушек, мышей и макак [12–19]. Так, у грызунов и приматов ОКП было ассоциировано со снижением риска развития нейродегенеративных заболеваний, диабета и рака [13, 20–23]. Пожизненная низкокалорийная диета приводила к резкому уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости у обезьян [16], способствовала кардиопротекции во время ишемии [24] и улучшала вазодилатирующую функцию эндотелия [25].

Безусловно, не все успехи экспериментальных работ на животных моделях могут быть впрямую перенесены на человека. Учитывая, что продолжительность жизни людей существенно больше, чем у близкородственных приматов, высказывалось предположение, что люди в процессе эволюции приобрели генетические мутации, которые имитируют эффект ОКП. В 2014 г. было опубликовано исследование, в котором проводилось сравнение транскриптома людей, макак и мышей. Приматы и люди получали питание вволю, а мыши были разделены на 2 группы: 1-я также получала достаточное количество пищи, а 2-я – ограниченное количество калорий. Профиль экспрессии генов питавшихся вволю людей, макак и мышей был близок и кардинально отличался от такого у мышей, подвергнутых ОКП. Эти данные позволили авторам предположить, что эволюция человеческого долголетия, скорее всего, зависит от ОКП-индуцированных механизмов. Следовательно, существует высокая вероятность того, что ОКП может стать перспективным направлением для продления здоровой жизни человека [26].

Очевидно, что оценить влияние ОКП на продолжительность жизни в человеческой популяции так же, как это делается в эксперименте на модельных животных, невозможно. Эпидемиологических исследований, посвященных данной проблеме, не существует. Однако известно, что сокращение количества потребляемой пищи во время Второй мировой войны было ассоциировано с резким снижением сердечно-сосудистой смертности, уровень которой восстановился в мирное время [27, 28]. На острове Окинава, где потребление калорий в среднем на 30% меньше, чем в среднем в Японии, смертность от рака и ССЗ ниже на 35%, чем в японской популяции в целом, а доля людей, достигших 100-летнего возраста, самая большая в мире [29].

Положительные эффекты ОКП на суммарный риск развития ССЗ были продемонстрированы в работе M.Lefevre и соавт. [30]. В 3 группы были рандомизированы 36 пациентов-мужчин без ожирения (индекс массы тела – ИМТ<30 кг/м^2): 1-я группа получала питание, на 100% удовлетворяющее энергетические потребности; 2-я – питалась с 25% ограничением калорий, в 3-й ОКП на 12,5% сочетали с аэробными физическими упражнениями, увеличивающими энергетическую потребность примерно на 12,5%. По окончании 6 мес во 2 и 3-й группе имело место снижение массы тела в среднем на 10%. Рассчитанный 10-летний риск развития ССЗ достоверно снизился по сравнению с исходным на 29% в группе ОКП (p<0,001) и на 38% – в группе, сочетающей ОКП с физическими нагрузками (p<0,001), оставаясь неизменным в группе контроля (рис. 2). Такой успех был обеспечен преимущественно за счет снижения уровня липопротеидов низкой плотности в группах вмешательства. Также необходимо отметить, что полугодовое ОКП, в том числе и в сочетании с физическими упражнениями, не привело к улучшению функции эндотелия.

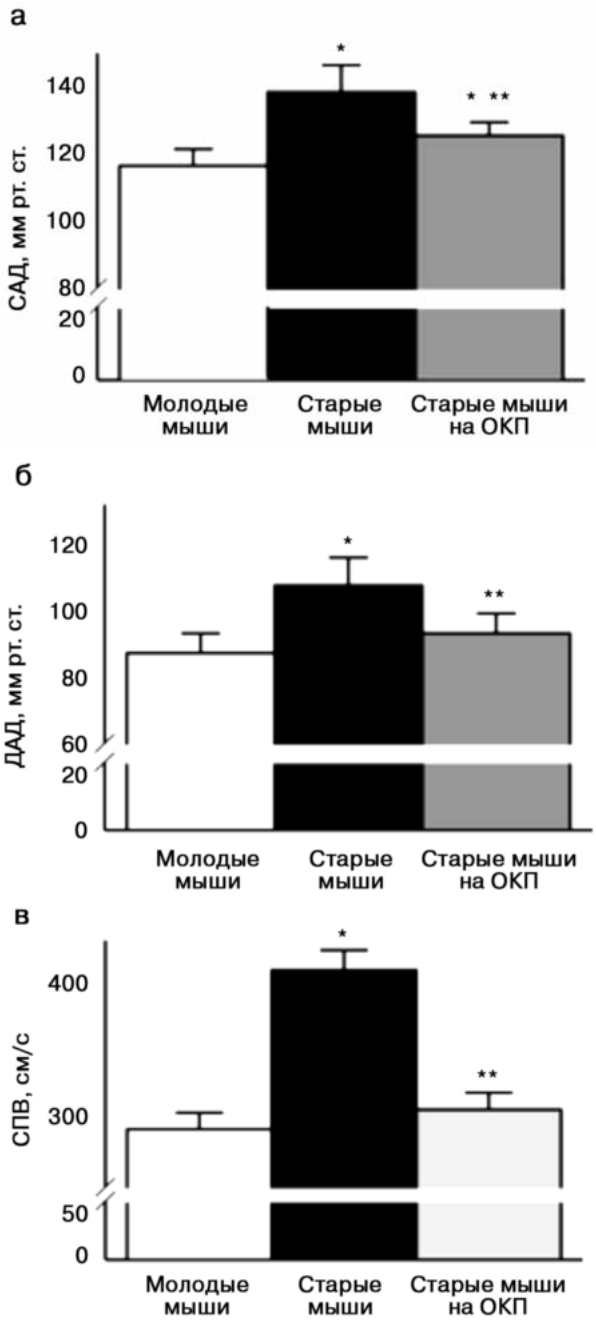
Рис. 2. Снижение сердечно-сосудистого риска у здоровых людей без ожирения с помощью ОКП и физических упражнений (адаптировано из [30]).



В ряде контролируемых рандомизированных исследований оценивался эффект ОКП на разные биомаркеры старения у людей без ожирения. Было продемонстрировано, что уменьшение калорийности рациона на 25% в течение 6 мес приводит к уменьшению массы висцерального жира, снижению инсулинорезистентности и маркеров оксидативного стресса [31–33]. Восстановлению чувствительности к инсулину и снижению уровня циркулирующих маркеров воспаления способствовало 20% ОКП на 12 мес [34, 35]. Однако необходимо отметить, что даже 20–25% ОКП в ограниченный период времени приводило к достоверному снижению плотности костной ткани, силы и массы поперечно-полосатых мышц [36, 37].

«Английский Гиппократ» Томас Сиденхэм еще в XVII в. говорил, что человек столь же стар, как его артерии [38]. Действительно, возраст является доминирующим фактором риска развития ССЗ. С одной стороны, с течением лет увеличивается экспозиция большинства факторов, потенцирующих развитие атеросклероза. Очевидно, что пожилые пациенты, как правило, имеют большую длительность артериальной гипертонии, гиперлипидемии, курения. С другой стороны, сам по себе возраст оказывает влияние на структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки: повышается жесткость магистральных артерий, увеличивается толщина комплекса интима–медиа, нарушается функция эндотелия, развивается периваскулярное воспаление. Нарушение эластичности аорты в результате изменения соотношения коллаген/эластин в сторону коллагена, формирования дополнительных поперечных связей между компонентами экстрацеллюлярного матрикса и других возрастзависимых механизмов ограничивает ее демпфирующую функцию. «Жесткая» аорта не может депонировать часть ударного объема в систолу для возвращения его в системный кровоток в диастолу. Это приводит к повышению центрального систолического и снижению диастолического давления, как следствие – увеличивается постнагрузка на сердце, нарушается перфузия миокарда, головной мозг и почки испытывают дополнительный гемодинамический удар [39, 40]. Увеличение ригидности магистральных артерий ассоциировано с развитием деменции, нарушением почечной функции, ростом сердечно-сосудистой и общей смертности [41–44]. В связи с этим состояние артериальных сосудов как биомаркера старения

Рис. 3. Предотвращение возрастзависимого повышения АД и СПВ у мышей при пожизненной низкокалорийной диете (адаптировано из [46]).



*p<0,05 – в сравнении с молодыми мышами
**p<0,05 – в сравнении со старыми мышами, молодыми мышами, питавшимися вволю.

Рис. 4. Реализация тормозящего влияния ОКП на возрастассоциированные процессы через активацию сиртуинов (адаптировано из [56]).

часто используют в качестве промежуточной конечной точки для оценки эффективности разных вмешательств, направленных на повышение выживаемости и снижение риска развития возрастассоциированных заболеваний.

В исследовании A.Donato и соавт. [46] были продемонстрированы положительные эффекты пожизненного ОКП на артериальное давление (АД) и структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки мышей. Одну группу модельных животных кормили вволю, вторая содержалась на низкокалорийной диете в течение более чем 2 лет. Контрольную группу составили молодые мыши в возрасте 5–7 мес, питавшиеся полноценно. Далее в группах сравнивали уровень АД, скорости пульсовой волны (СПВ), основного показателя артериальной жесткости, и эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВ). Систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) увеличивалось с возрастом приблизительно на 20 мм рт. ст. у мышей, питавшихся вволю (p<0,05), что в значительной степени нивелировалось пожизненным ОКП (рис. 3). СПВ на аорте также была на 27% выше у старых мышей, питавшихся вволю, по сравнению с молодыми особями (p<0,05). При этом ОКП полностью предотвращало возрастассоциированное нарушение эластичности артерий (рис. 4).

ЭЗВ сонных артерий была снижена у старых мышей, питавшихся вволю, по сравнению с молодыми (p<0,05). В группе животных на пожизненной низкокалорийной диете ЭЗВ не отличалась от таковой в контрольной группе. Таким образом, пожизненное ОКП на 30% оказывало мощный профилактический эффект в отношении сосудистого старения у экспериментальных животных.

Однако в отличие от условий научных исследований в реальной клинической практике крайне сложно обеспечить длительное, а в идеале пожизненное, соблюдение пациентами низкокалорийной диеты. Затраты здравоохранения США, связанные со снижением избыточной массы тела, превосходят суммарные затраты на борьбу с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и курением [47]. Задача снизить потребление пищи на 30–40% людям с нормальной массой тела представляется практически не решаемой, а если ИМТ пациента исходно ниже 18,5 кг/м^2, то его уменьшение будет иметь самые негативные последствия [48, 49]. Ареал успехов бариатрической хирургии, позволяющей механически уменьшить количество потребляемой/усваиваемой пищи, в настоящее время ограничен пациентами с морбидными формами ожирения (ИМТ>40 кг/м^2). В связи с этим становится актуальным поиск агентов, имитирующих для организма ОКП (ОКП-миметики). Предполагается, что такие препараты, с одной стороны, позволят заменить собой фактическое снижение потребления калорий, а с другой – дадут возможность избежать отрицательных последствий ограничения пищевого рациона (ухудшение качества жизни, остеопороз, снижение мышечной массы и т.п.). В настоящее время на роль миметиков ОКП рассматриваются вещества, способствующие торможению гликолиза (2-деоксиглюкоза – 2ДГ), потенцированию эффекта инсулина (метформин) и экспрессии клеточных белков сиртуинов (ресвератрол и др.).

Противоречивые данные в отношении роли сиртуинов – класса белков, обладающих свойствами гистоновой деацетилазы и монорибозилтрансферазы, в механизме старения живых организмов обсуждались на протяжении последних 10 лет [50–52]. Тем не менее в настоящее время

считается, что именно их активация является одним из основных путей реализации тормозящего влияния ОКП на возрастассоциированные процессы (см. рис. 4) [53–57]. У млекопитающих семья сиртуинов состоит из семи белков (Sirt 1–7), которые отличаются по распределению в тканях, внутриклеточной локализации, ферментативной активности и белкам-мишеням. Sirt-1, Sirt-6 и Sirt-7 присутствуют в ядре, Sirt-2 – в цитоплазме, а Sirt-3, Sirt-4 и Sirt-5 – в митохондриях [58]. Sirt-1 выполняет две основные функции: контроль за пространственным расположением генома и устранение стрессиндуцированных поломок ДНК. По мере накопления негативных воздействий с возрастом (ультрафиолетовое излучение, оксидативный стресс и т.п.) количество дефектов ДНК увеличивается. Мобилизация сиртуинов на репарацию ДНК снижает их контроль за гистонными структурами и потому увеличивает вероятность внештатного включения разных генов. Следствием такого включения является синтез белков, не требующихся в настоящее время. Разбалансирование генного аппарата приводит к накоплению в клетках «белкового мусора» и может способствовать ускоренному старению организма [59]. Таким образом, вещества, способные активировать работу сиртуинов, моделируя для организма ограничение пищевого рациона, могут оказывать возраст-защитное, или геропротективное действие.

Около 10 лет назад была открыта способность ресвератрола, полифенола, выделяемого некоторыми растениями, продлевать жизнь модельных животных [60–62]. Считается, что точкой приложения этой субстанции является Sirt-1 [59]. При использовании 100 мМ ресвератрола продолжительность жизни нематоды *Caenorhabditis elegans* и плодовой мушки *Drosophila melanogaster* удлинялась на 20 и 29% соответственно [63]. Следует отметить, что воспроизведение этих результатов было получено не во всех исследованиях [64], в том числе проводимых в рамках Программы тестирования средств, замедляющих старение (Interventions Testing Program) Национального института старения США. Несмотря на использование высоких доз, увеличения продолжительности жизни мышей не наблюдалось [65]. Однако исследования антивозрастных свойств ресвератрола продолжаются. В текущем году уже опубликовано более 500 экспериментальных и клинических исследований с этим веществом. Тем не менее в настоящее время на основе ресвератрола так и не создано лекарственных средств. Возможно, сыграла роль его сложная фармакокинетика, связанная с низкой биодоступностью, а также химическая нестабильность, проявляющаяся способностью к окислению на свету и при небольшом нагревании.

Другой представитель семейства сиртуинов (Sirt-3) имеет место своей постоянной локализации – митохондрии. Он активирует метаболизм аминокислот, митохондриальные ферменты, участвующие в β-окислении жирных кислот, отвечает за антиоксидантную защиту, предотвращает апоптоз. Известное антиоксидантное действие Sirt-3 опосредовано через его взаимодействия с марганцевой супероксиддисмутазой (MnSOD) и изоцитратдегидрогеназой 2 (IDH2) [66]. Многочисленные исследования показали, что ОКП индуцирует повышение экспрессии Sirt-3 [67, 68]. Например, мыши, находившиеся на 12-месячном ОКП, продемонстрировали увеличение уровня Sirt-3 в скелетных мышцах по сравнению с мышами, питающимися вволю. В другой работе экспрессия Sirt-3 была увеличена в печени, скелетных мышцах и жировой ткани мышей на диете с 30% ограничением калорий [68]. При этом диета с высоким содержанием жиров привела к подавлению Sirt-3 [69]. В ряде работ было показано, что клеточный уровень Sirt-3 был прямо ассоциирован с продолжительностью жизни мужчин [70, 71].

В 2013 г. была опубликована работа, продемонстрировавшая влияние небиволола на экспрессию Sirt-3 [72]. Дозозависимый эффект этого препарата на митохондриальный уровень Sirt-3 сопровождался параллельным увеличением уровня с MnSOD (рис. 5, а) и ускорением потребления кислорода. На следующем этапе исследователями была предпринята попытка оценить механизмы такого воздействия. Предварительное введение ингибитора NO-синтетазы NG-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) и β_3-адреноблокатора SR59230A ослабляло небивололиндуцированное повышение уровня Sirt-3 (рис. 5, б), а усиление блокады β_1-адренорецепторов за счет присоединения метопролола никак не влияло на его уровень. Эти данные позволили авторам говорить о том, что активация митохондриального синтеза Sirt-3 опосредована через стимуляцию β_3-адренорецепторов и NO-синтетазы.

Механизмы сосудистого старения неполностью изучены, но нарушение биодоступности NO, как полагают, играет важную роль в инициации возрастассоциированных процессов [73–75]. В клиническом исследовании, проведенном в ИКК им. А.Л.Мясникова, пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) переводили с разных β-адреноблокаторов (атенолола, бисопролола, метапролола и бетаксолола) на небиволол в расчете на его плейотропные свойства в отношении сосудистой стенки. Было показано снижение АД и СПВ, основного маркера жесткости магистральных артерий (рис. 6). По данным оценки ЭЗВ, 3-месячная терапия небивололом привела к улучшению функции эндотелия [76].

Учитывая новые данные относительно воздействия небиволола на экспрессию сиртуинов, можно предполагать, что его влияние на процессы старения не ограничивается улучшением структурно-функциональных свойств сосудистой стенки. Изучение антивозрастных свойств небиволола должно стать предметом будущих исследований.

Рис. 5: *а* – активация антиоксидантных систем небивололом с увеличением клеточного уровня Sirt-3; *б* – связь механизма влияния небиволола на уровень Sirt-3 с активацией β_3-адренорецепторов и NO-синтетазы.

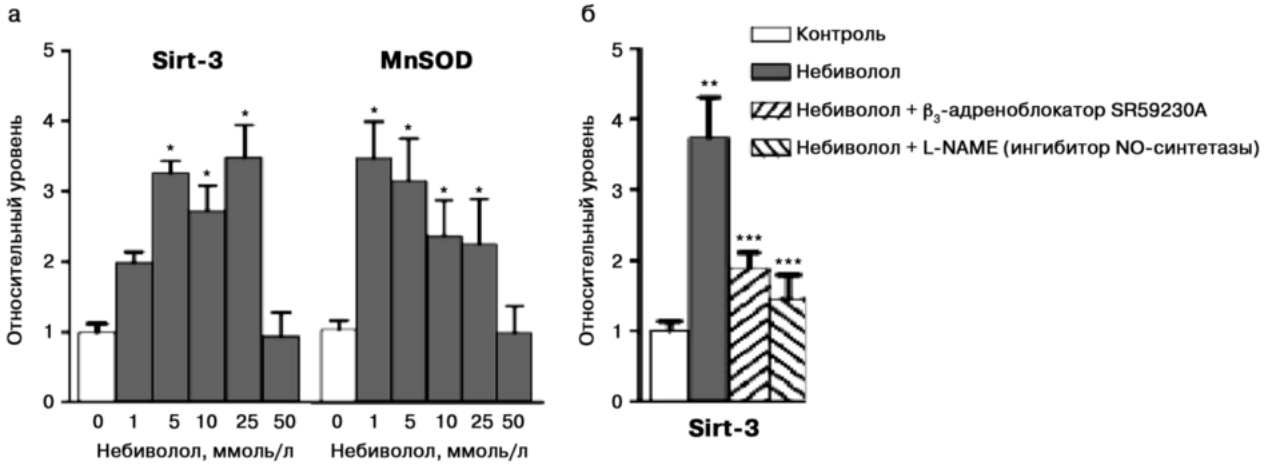


Рис. 6. Динамика АД, СПВ и ЭЗВ при переводе пациентов с ИБС на небиволол.

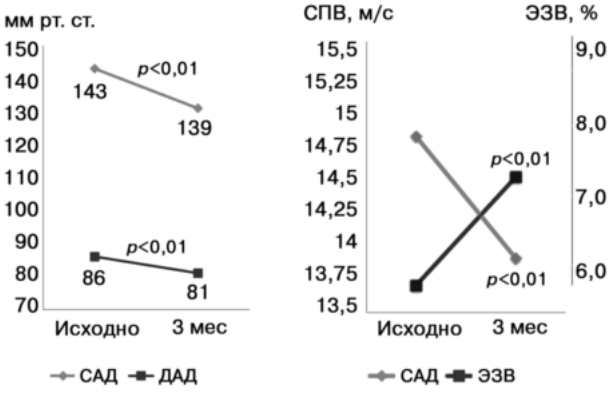
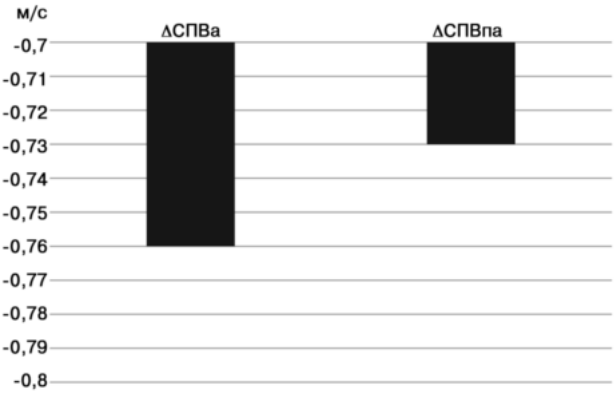


Рис.7. Влияние метформина на динамику СПВ, основного маркера артериальной жесткости.



Примечание. СПВа – СПВ в аорте, СПВпа – СПВ на плечевой артерии.

Гипотеза, предполагающая, что сокращение потребления углеводов является ключевым механизмом благоприятного влияния низкокалорийной диеты на процессы старения, привела к попыткам моделирования ОКП с помощью добавления в пищу экспериментальным животным 2ДГ. Это вещество, являясь стабильным аналогом глюкозы, накапливается в клетке и препятствует углеводному обмену путем ингибирования гликолитических ферментов [77, 78]. Действительно, использование малых доз 2ДГ способствовало снижению концентрации плазменного инсулина и температуры тела. Однако долгосрочное введение 0,2 или 0,4% раствора 2ДГ 344 крысам-самцам привело не к увеличению продолжительности жизни, а к дозозависимому снижению выживаемости [79]. Было высказано предположение, что существует слишком тонкая грань между фармакологической имитацией ОКП с помощью 2ДГ и ее собственными токсическими эффектами [80].

В любом случае эффект ОКП на возрастассоциированные процессы не может быть сведен только к торможению гликолиза. Как уже упоминалось, ОКП активирует целый ряд механизмов, приводящих к уменьшению толерантности к глюкозе и сохранению/восстановлению чувствительности к инсулину [22, 32, 35, 81]. Именно это делает перспективным поиск геропротекторов среди антидиабетических препаратов. В экспериментальных работах было показано, что бигуаниды увеличивали продолжительность жизни модельных животных [82]. Метформин, единственный в настоящее время доступный представитель этого класса, приводил к удвоению периода жизни нематод [83] и замедлял процессы клеточного старения у мышей [84]. Необходимо отметить, что другие антидиабетические препараты не продемонстрировали геропротективного потенциала. В связи с этим обсуждалась вероятность того, что антивозрастные эффекты метформина реализуются не только через инсулин-сигнальный путь [85, 86]. Есть данные, что он оказывает тормозящее действие на процессы хронического воспаления [87], влияет на микробиту [88] и обладает эффектом гормезиса, т.е. способностью действовать на антиоксидантные системы клеток как «закаливание» [89, 90]. В то же время B.Onken и соавт. убедительно продемонстрировали, что метформин может имитировать для организма ОКП [83]. Их гипотеза предполагала, что если метформин реализует свое действие на продолжительность жизни через те же механизмы, что и ОКП, то он не должен оказывать позитивный эффект на животных, уже находящихся на низкокалорийной диете. Для исследования был выбран долгоживущий штамм нематоды *Caenorhabditis elegans* eat-2 (ad1116), у которого нарушена глотательная способность, ограничивающая возможности его кормления. Стандартный спектр доз метформина не привел к продлению средней продолжительности жизни животных. Примечательно, что в 2 из 4 экспериментов дозы метформина 10 и 50 мМ, которые были эффективными у других исследованных штаммов, даже сокращали продолжительность жизни нематод штамма eat-2 (ad1116) [19 дней у eat-2 (ad1116) против 23 дней в группе контроля; p=0,005]. Таким образом, назначение высоких доз метформина нематодам, уже находящимся в условиях ОКП, воспринималось как экстремальное ограничение калорий и приводило к тем же последствиям для живого организма, что и голод [86, 91–93]. Эти и другие опубликованные данные позволяют уверенно причислить метформин к миметикам ОКП и считать его наиболее перспективным кандидатом на роль профилактического антивозрастного средства [94, 95].

В исследованиях, выполненных на человеческой популяции, метформин повышал выживаемость пациентов с сахарным диабетом [96], снижал риск развития рака молочных желез [97, 98], улучшал когнитивные функции [99]. В целом ряде исследований продемонстрирован позитивный эффект метформина на структуру и функцию артерий [100–103]. N.Agarwal и соавт. [104] в двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном показали, что 12-недельное назначение метформина достоверно снижает жесткость артерий (рис. 7), центральное давление (p<0,001), улучшает эндотелийзависимую (p=0,003) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (p<0,001). В этой работе также было достигнуто снижение массы тела (p<0,001), окружности талии (p<0,001) и уровня триглицеридов (p=0,004).

В настоящее время появились данные об успешном применении метформина не только при сахарном диабете, но и при метаболическом синдроме (МС), что значительно расширяет область его применения [105, 106]. Семидневное назначение метформина (750 мг/сут) пациентам с МС значительно снижало повреждение миокарда после чрескожного коронарного вмешательства и уменьшало риск развития сердечно-сосудистых осложнений в последующий год [107]. В 2014 г. стартовало исследование по оценке влияния метформина на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с МС [108]. При получении положительных результатов о его влиянии на жесткость миокарда и клиническое состояние больных метформин сможет быть рассмотрен в качестве базового препарата для лечения сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией.

В заключение необходимо сказать, что ОКП является универсальным вмешательством, меняющим уровни экспрессии сотен генов, которые участвуют в регуляции разных биологических процессов, таких как иммунный ответ, углеводный и липидный обмен, а также в реакции на окислительный стресс и репарации повреждений ДНК. Положение, сформулированное J.Barger и соавт. в 2003 г. на основании результатов целого ряда исследований, выглядит вполне убедительно и в настоящее время: *«Сокращение калорийности питания на 30–50% ниже уровня ad libitum (вволю) может задерживать наступление старости и сопутствующих этому периоду жизни заболеваний, обес-*

печивает повышение устойчивости к стрессу и замедление функционального спада» [109]. Однако необходимо признать, что пищевые традиции российской и большинства западных цивилизаций не предполагают длительного, тем более пожизненного, существенного уменьшения рациона. Перспективы профилактической стратегии, основанной на строгом ОКП, не представляются оптимистичными. Кроме того, отсутствие общепринятого протокола оценки эффективности потенциальных геропротекторов делает их скорое появление на фармацевтическом рынке маловероятным. Тем не менее целый ряд исследований подтверждает наличие плейотропных антивозрастных эффектов у некоторых лекарственных средств, имеющихся в настоящее время в арсенале практикующего врача. Эти результаты уже сейчас дают возможность клиницистам при подборе антигипертензивной и сахароснижающей терапии предпочесть препараты с доказанными дополнительными геропротективными свойствами.

Литература/References

1. World Population Prospects: The 2008 Revision Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. June 2009.
2. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2013 года. Статистический бюллетень. М., 2013.
3. http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/IssWWW.exe/Stg/d4/26-03.htm
4. Butler RN, Miller RA, Perry D et al. New model of health promotion and disease prevention for the 21st century. BMJ 2008; 337: a399.
5. Goldman DP, Cutler D, Rowe JW et al. Substantial Health And Economic Returns From Delayed Aging May Warrant A New Focus For Medical Research. Health Affairs 2013; 32 (10): 1698–705.
6. Dirks AJ, Hofer T, Marzetti E et al. Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. Ageing Res Rev 2006; 5: 179–95.
7. Kritchevsky D. Diet, lipid metabolism, and aging. Fed Proc 1979; 38: 2001–6.
8. Roberts-Thomson IC, Whittingham S, Youngchaiyud U, Mackay IR. Ageing, immune response, and mortality. Lancet 1974; 2: 368–70.
9. Koga H, Kaushik S, Cuervo AM. Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. Ageing Res Rev 2011; 10: 205–15.
10. Wei M, Fabrizio P, Hu J et al. Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9. PLoS Genet 2008; 4: e13. [PMC free article] [PubMed].
11. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. J Nutr 1935; 10: 63–79.
12. Lee CK, Klopp RG, Weindruch R, Prolla TA. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. Science 1999; 285: 1390–3.
13. Bordone L, Guarente L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. Nat Rev Mol Cell Biol 2005; 6: 298–305.
14. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span – from yeast to humans. Science 2010; 328: 321–6.
15. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. Nutrition 1989; 5: 155–171, discussion 172.
16. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. Science 2009; 325: 201–4.
17. Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA et al. Calorie restriction extends Saccharomyces cerevisiae lifespan by increasing respiration. Nature 2002; 418: 344–8.
18. Nisoli E, Tonello C, Cardile A et al. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. Science 2005; 310: 314–7.
19. Powers RW, Kaeberlein M, Caldwell SD et al. Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling. Genes Dev 2006; 20: 174.
20. Qin W, Chachich M, Lane M et al. Calorie restriction attenuates Alzheimer's disease type brain amyloidosis in Squirrel monkeys (Saimiri sciureus). J Alzheimers Dis 2006; 10: 417–22.
21. Lane MA, Tilmont EM, de Angelis H et al. Short-term calorie restriction improves disease-related markers in older male rhesus monkeys (Macaca mulatta). Mech Ageing Dev 2000; 112: 185–96.
22. Hansen BC, Bodkin NL. Primary prevention of diabetes mellitus by prevention of obesity in monkeys. Diabetes 1993; 42: 1809–14.
23. Kemnitz JW. Calorie Restriction and Aging in Nonhuman Primates. ILAR Journal 2011; 52: 66–77.
24. Edwards AG, Donato AJ, Lesniewski LA et al. Life-long caloric restriction elicits pronounced protection of the aged myocardium: a role for AMPK. Mech Ageing Dev 2010; 131: 739–42.
25. Csiszar A, Labinskyy N, Jimenez R et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory vasoprotective effects of caloric restriction in aging: role of circulating factors and SIRT1. Mech Ageing Dev 2009; 130: 518–27.
26. Guodong Zhao,Song Guo, Mehmet Somel, Philipp Khaitovich. Evolution of Human Longevity Uncoupled from Caloric Restriction Mechanisms. PLoS One 2014; 9 (1): e84117; doi: 10.1371/journal.pone.0084117
27. Strom A, Jensen RA. Mortality from circulatory diseases in Norway 1940–1945. Lancet 1951; 258: 126–9.
28. Hindhede M. The effects of food restriction duringwar on mortality in Copenhagen. JAMA 1921; 74: 381–2.
29. Kagawa Y. Impact of Westernization on the nutrition of Japanese: changes in physique, cancer, longevity and centenarians. Prev Med 1978; 7: 205–17.
30. Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. Atherosclerosis 2009; 203: 206–13.
31. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI et al. Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295: 1539–48.
32. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. Diabetes Care 2006; 29: 1337–44.
33. Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution [published online ahead of print January 2, 2007]. J Clin Endocrinol Metab 2007; doi:10.1210/jc.2006-2184.
34. Racette SB, Weiss EP, Villareal DT et al. Washington University School of Medicine CALERIE Group. One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006; 61: 943–50.
35. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2006; 84: 1033–42.
36. Villareal DT, Fontana L,Weiss EP et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2006; 166: 2502–10.
37. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT et al. Lower extremity muscle size and strength and aerobic capacity decrease with caloric restriction but not with exercise-induced weight loss [published online ahead of print 2006]. J Appl Physiol 2006; doi:10.1152/ japplphysiol.00853.2006
38. Персон С.А. Основоположник клинической медицины Томас Сиденхем. Клин. медицина. 1965; 43 (11). / Person S.A. Osnovopolozhnik klinicheskoi meditsiny Tomas Sidenkhem. Klin. meditsina. 1965; 43 (11). [in Russian]
39. Lakatta E, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease. Circulation 2003; 107: 139–46.
40. Tanaka H, Dinenno FA, Monahan KD et al. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. Circulation 2000; 102: 1270–5.
41. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99: 2434–9.
42. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. Hypertension 2001; 37: 1236–41.
43. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation 2002; 106: 2085–90.
44. Орлова Я.А. Нуралиев Э.Ю. Балдина О.Н. и др. Скорость пульсовой волны – предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ИБС. Кардиологич. вестн. 2007; 2 (1): 17–22. / Orlova Ia.A. Nuraliev E.Iu. Baldina O.N. i dr. Skorost' pul'sovoi volny – prediktor razvitiia serdechno-sosudistykh oslozhnenii u muzhchin s IBS. Kardiologich. vestn. 2007; 2 (1): 17–22. [in Russian]
45. Singer J, Trollor JN, Crawford J et al The association between pulse wave velocity and cognitive function: the Sydney Memory and Ageing Study. PLoS One 2013; 8 (4): e61855; doi: 10.1371/journal.pone.0061855
46. Donato AJ, Walker AE, Magerko KA et al. Life-long caloric restriction reduces oxidative stress and preserves nitric oxide bioavailability and function in arteries of old mice. Aging Cell 2013; 12 (Issue 5): 772–83.
47. Tipping the Scales: How obesity and unhealthy lifestyles have become a weighty problem for the North Carolina economy. Be Active North Carolina, 2008; p. 12 (Chenoweth & Associates).
48. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999; 341: 1097–105.
49. Stevens J, Cai J, Pamuk ER et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. N Engl J Med 1998; 338: 1–7.
50. Hoffmann J, Romey R, Fink C et al. Overexpression of Sir2 in the adult fat body is sufficient to extend lifespan of male and female Drosophila. Aging (Albany NY) 2013; 5 (4): 315–27.
51. Burnett C, Valentini S, Cabreiro F et al. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in C. elegans and Drosophila. Nature 2011; 477: 482–5.
52. Ludewig AH, Izrayelit Y, Park D et al. Pheromone sensing regulates Caenorhabditis elegans lifespan and stress resistance via the deacetylase SIR-2.1. Proc Natl Acad Sci 2013; 110: 5522–7.

53. Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. Genes Dev 2013; 27 (19): 2072–85.
54. Mouchiroud L, Houtkooper RH, Moullan N et al. The NAD(+)/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling. Cell 2013; 154 (2): 430–41.
55. Banerjee KK, Ayyub C, Ali SZ et al. dSir2 in the adult fat body, but not in muscles, regulates life span in a diet-dependent manner. Cell Rep 2012; 2: 1485–91.
56. Kim E-J, Um S-J. SIRT1: roles in aging and cancer. BMB Reports 2008; 41 (11): 751–6.
57. Stumpferl SW, Brand SE, Jiang JC et al. Natural genetic variation in yeast longevity. Genome Res 2012; 22: 1963–73.
58. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. Biochem Biophys Res Commun 2000; 273793–8; doi: 10.1006/bbrc.2000.3000
59. Oberdoerffer P, Michan S, McVay et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. Cell 2008; 135 (5): 907–18.
60. Jarolim S, Millen J, Heeren G et al. A novel assay for replicative lifespan in Saccharomyces cerevisiae. FEMS Yeast Res 2004; 5: 169–77.
61. Viswanathan M, Kim SK, Berdichevsky A, Guarente L. A role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining C. elegans life span. Dev Cell 2005; 9: 605–15.
62. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 493–506.
63. Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K et al. Effects of resveratrol on lifespan in Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans. Mech Ageing Dev 2007; 128: 546–52.
64. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. Curr Biol 2006; 16: 296–300.
65. Miller RA, Harrison DE, Astle CM et al. An Aging Interventions Testing Program: study design and interim report. Aging Cell 2013; 6: 565–75.
66. Kincaid B, Bossy-Wetzel E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration. Front Aging Neurosci 2013; 5: 48; doi: 10.3389/fnagi.2013.00048.
67. Palacios OM, Carmona JJ, Michan S et al. Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1alpha in skeletal muscle. Aging (Albany NY) 2009; 1771–83.
68. Tauriainen E, Luostarinen M, Martonen E et al. Distinct effects of calorie restriction and resveratrol on diet-induced obesity and fatty liver formation. J Nutr Metab 2011; doi: 525094.10.1155/2011/525094.
69. Hirschey MD, Shimazu T, Jing E et al. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome. Mol Cell 2011; 44177–90.
70. Rose G, Dato S, Altomare K et al. Variability of the SIRT3 gene, human silent information regulator Sir2 homologue, and survivorship in the elderly. Experimental Gerontology 2003; 38 (Issue 10): 1065–70.
71. Bellizzi D, Rose G, Cavalcante P et al. A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ges. Genomics 2005; 85: 258–63.
72. Huang C, Chen D, Xie Q et al. Nebivolol stimulates mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2013; 438 (1): 211–7.
73. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. Hypertension 2001; 38: 274–9.
74. Spier SA, Delp MD, Meininger CJ et al. Effects of ageing and exercise training on endothelium-dependent vasodilatation and structure of rat skeletal muscle arterioles. J Physiol 2004; 556: 947–58.
75. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. Cardiovasc Res 2005; 66: 286–94.
76. Агеев Ф.Т., Санкова А.В., Орлова Я.А. и др. Лечение стабильной стенокардии напряжения в амбулаторной практике: клинические и сосудистые эффекты перевода больных на небиволол. Сердце. 2006; 5 (5): 269–70. / Ageev F.T., Sankova A.V., Orlova Ia.A. i dr. Lechenie stabil'noi stenokardii napriazheniia v ambulatornoi praktike: klinicheskie i sosudistye effekty perevoda bol'nykh na nebivolol. Serdtse. 2006; 5 (5): 269–70. [in Russian]
77. Wick AN, Drury DR, Nakada HI, Wolfe JB. Localization of the primary metabolic block produced by 2-deoxyglucose. J Biol Chem 1957; 224: 963–9.
78. Lane MA, Ingram DK, Roth GS. 2-Deoxy-D-glucose feeding in rats mimics physiological effects of calorie restriction. J Anti Aging Med 1998; 1: 327–37.
79. Minor RK, Smith DL Jr., Sossong AM et al. Chronic ingestion of 2-deoxy-d-glucose induces cardiac vacuolization and increases mortality in rats. Toxicol Appl Pharmacol 2009; 22: 16–23.
80. Lane MA, Roth GS, Ingram DK. Caloric restriction mimetics: a novel approach for biogerontology. Methods Mol Biol 2007; 371: 143–9.
81. Smith DL Jr., Nagy TR, Allison DB. Calorie restriction: what recent results suggest for the future of ageing research. Eur J Clin Invest 2010; 40 (5): 440–50.
82. Anisimov VN. Effect of buformin and diphenylhydantoin on the life span, estrous function and spontaneous tumor incidence in rats. Vopr Onkol 1980; 26: 42–8.
83. Onken B, Driscoll M. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* Healthspan via AMPK, LKB1, and SKN–1. PLoS One 2010; 5: e8758.
84. Анисимов В.Н., Михельсон В.М., Попович И.Г. и др. Метформин замедляет процессы старения на клеточном уровне у мышей линии SHR. Цитология. 2011; 2: 166–74. / Anisimov V.N., Mikhel'son V.M., Popovich I.G. i dr. Metformin zamedliaet protsessy stareniia na kletochnom urovne u myshei linii SHR. Tsitologiia. 2011; 2: 166–74. [in Russian]
85. Slack C, Foley A, Partridge L. Activation of AMPK by the putative dietary restriction mimetic metformin is insufficient to extend lifespan in Drosophila. PLoS One 2012; 7: e47699.
86. Greer EL, Dowlatshahi D, Banko MR et al. AMPK-FOXO pathway mediates the extension of lifespan induced by a novel method of dietary restriction in *C. elegans*. Curr Biol 2007; 17 (19): 1646–56.
87. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. Nat Commun 2013; 4: 2192.
88. Cabreiro F, Au C, Leung KY et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. Cell 2013; 153 (1): 228–39.
89. Nunn AV, Bell JD, Guy GW. Lifestyle-induced metabolic inflexibility and accelerated ageing syndrome: insulin resistance, friend or foe? Nutr Metab (Lond) 2009; 6: 16; doi: 10.1186/1743-7075-6-16
90. De Haes W, Frooninckx L, van Assche R et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2. Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111 (24): E2501–E2509.
91. Bishop NA, Guarente L. Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans*. Nature 2007; 447: 545–9.
92. Panowski SH, Wolff S, Aguilaniu H et al. PHA-4/Foxa mediates diet-restriction-induced longevity of *C. elegans*. Nature 2007; 447: 550–5.
93. Siegfried Z, Berry EM, Hao S, Avraham Y. Animal models in the investigation of anorexia. Physiol Behav 2003; 79: 39–45.
94. Blagosklonny MV. Metformin and sex: Why suppression of aging may be harmful to young male mice. Aging (Albany NY) 2010; 2 (12): 897–9.
95. Anisimov VN. Metformin for aging and cancer prevention. Aging (Albany NY) 2010; 2 (11): 760–74.
96. Scarpello JH. Improving survival with metformin: the evidence base today. Diabetes Metab 2003; 29: 6S36–43.
97. Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende J et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. J Clin Oncol 2012; 30 (23): 2844–52.
98. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. Cell Cycle 2009; 8 (1): 88–96.
99. Ng TP, Feng L, Yap KB et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. J Alzheimers Dis 2014; 41 (1): 61–8.
100. Meaney E, Vela A, Samaniego V et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008; 35 (8): 895–903.
101. Sofer E, Boaz M, Matas Z et al. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. Metabolism 2011; 60 (9): 1278–84.
102. Bhalla RC, Toth KF, Tan E et al. Vascular effects of metformin. Possible mechanisms for its antihypertensive action in the spontaneously hypertensive rat. Am J Hypertens 1996; 9 (6): 570–6.
103. Wu S, Li X, Zhang H. Effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes. Exp Ther Med 2014; 7 (5): 1349–53.
104. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H et al. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (2): 722–30.
105. Florez H, Temprosa MG, Orchard TJ et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Metabolic syndrome components and their response to lifestyle and metformin interventions are associated with differences in diabetes risk in persons with impaired glucose tolerance. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (4): 326–33.
106. Raub RM, Goldberg SJ. Assessment of metformin as an additional treatment to therapeutic lifestyle changes in pediatric patients with metabolic syndrome. Cholesterol 2012; 2012: 961410.
107. Li J, Xu JP, Zhao XZ et al. Protective effect of metformin on myocardial injury in metabolic syndrome patients following percutaneous coronary intervention. Cardiology 2014; 127 (2): 133–9.
108. Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Bettencourt N et al. METformin in DIastolic Dysfunction of MEtabolic syndrome (MET-DIME) trial: rationale and study design : MET-DIME trial. Cardiovasc Drugs Ther 2014; 28 (2): 191–6.
109. Barger JL, Walford RL, Weindruch R. The retardation of aging by caloric restriction: its significance in the transgenic era. Exp Gerontol 2003; 38: 1343–51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Орлова Яна Артуровна – д-р мед. наук, зам. дир. Медицинского научно-образовательного центра, проф. каф. многопрофильной клинической подготовки фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова. E-mail: orlova@cardio.ru