

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Есипов А.В.^{1,2}, Гуляев Н.И.^{1,2,3}, Петько А.П.¹, Прохорчик А.А.^{1,2}, Мироненко Д.А.¹,
Худзиев Б.Г.¹, Кутенкова И.В.¹, Криволап Л.Е.²

РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ПРЕРЫВИСТОЕ ГОЛОДАНИЕ КАК ЕДИНАЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия

²Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в г. Москве Минобороны России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Минобрнауки РФ (РУДН), Москва, Россия

Изменение стереотипа питания играет ведущую роль, особенно в качестве «средства» против ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний. За последние десятилетия схемы прерывистого голодания приобрели популярность как альтернатива традиционным стратегиям снижения веса, таким как разгрузочно-диетическая терапия и гипокалорийные диеты. Имеющиеся литературные источники свидетельствуют, что прерывистое голодание с учетом конкретных особенностей и потребностей человека может быть рекомендовано как в рамках индивидуальной программы по снижению веса и лечения метаболических заболеваний, так и после длительных циклов разгрузочно-диетической терапии с целью сохранения положительных результатов лечения в отдаленной перспективе. В рамках настоящего обзора показано, что методики низкокалорийного питания, прерывистого и полного голодания являются эффективным нефармакологическим вмешательством для коррекции кардиометаболических нарушений. Они способствуют увеличению продолжительности жизни, подавлению онкогенеза и их целесообразно рассматривать в рамках единой лечебно-профилактической стратегии возраст-ассоциированной патологии человека.

Ключевые слова: разгрузочно-диетическая терапия; прерывистое голодание; питание, ограниченное по времени; интервальное голодание; периодическое голодание.

Для цитирования: Есипов А.В., Гуляев Н.И., Петько А.П., Прохорчик А.А., Мироненко Д.А., Худзиев Б.Г., Кутенкова И.В., Криволап Л.Е. Разгрузочно-диетическая терапия и прерывистое голодание как единая лечебно-профилактическая стратегия возраст-ассоциированных заболеваний человека. *Клиническая медицина*. 2025;103(3):169–180.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-169-180>

Для корреспонденции: Гуляев Николай Иванович — e-mail: nig27@mail.ru

Alexander V. Esipov^{1,2}, *Nikolay I. Gulyaev*^{1,2,3}, *Anatoly P. Petko*¹, *Alexander A. Prokhorchik*^{1,2},
*Dmitry A. Mironenko*¹, *Batraz G. Khudziev*¹, *Irina V. Kutenkova*¹, *Leonid E. Krivolap*²

FASTING-DIETARY THERAPY AND INTERMITTENT FASTING AS A UNIFIED TREATMENT AND PREVENTIVE STRATEGY FOR AGE-ASSOCIATED HUMAN DISEASES

¹National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

Changing dietary patterns plays a leading role, especially as a means against obesity and related metabolic diseases. Over the past decades, intermittent fasting regimens have gained popularity as an alternative to traditional weight loss strategies such as fasting-diet therapy and hypocaloric diets. Available literature suggests that intermittent fasting, taking into account the specific characteristics and needs of a person, can be recommended both as part of an individual program for weight loss and treatment of metabolic diseases, and after long cycles of fasting-dietary therapy in order to maintain positive treatment results in the long term. This review shows that the methods of complete fasting, low-calorie nutrition and intermittent fasting are effective non-pharmacological interventions for the correction of cardiometabolic disorders that contribute to an increase in life expectancy and suppression of oncogenesis and it is advisable to consider them within the framework of a unified treatment and preventive strategy for age-associated human pathology.

Keywords: fasting-dietary therapy; intermittent fasting; time-restricted eating; interval fasting; periodic fasting.

For citation: Esipov A.V., Gulyaev N.I., Petko A.P., Prokhorchik A.A., Mironenko D.A., Khudziev B.G., Kutenkova I.V., Krivolap L.E. Fasting-dietary therapy and intermittent fasting as a unified treatment and preventive strategy for age-associated human diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(3):169–180. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-3-169-180>

For correspondence: Nikolay I. Gulyaev — e-mail: nig27@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Под лечебным голоданием понимают применение голода в лечебных целях, которое реализуется посредством полного отсутствия или недостаточного поступления в организм пищевых веществ, а также при выраженном изменении их состава.

До недавнего времени в клинической практике применялось преимущественно дозированное полное (влажное) голодание или голодание только на воде, часто именуемое в отечественной литературе как «разгрузочно-диетическая терапия» (РДТ)¹. Вместе с этим за последние десятилетия отмечено, что лечебные эффекты от прерывистого голодания (ПГ) и длительного низкокалорийного питания во многом схожи с полным голоданием, что сделало их потенциальными методами лечения, влияющими на качество и продолжительность жизни человека. Субстратом таких эффектов считается аутофагия («самопоедание»), которая индуцируется преимущественно голодом, а также окислительным или токсическим стрессом². Доклинические исследования указывают на аутофагию как на первичную детерминанту здоровья человека. Обусловленные голодом лечебные эффекты в первую очередь объясняются их выраженным корригирующим влиянием на кардиометаболические факторы риска, факторы старения и рака [1, 2].

В настоящее время ПГ наряду с низкокалорийными диетами (НКД) считается безопасным и приемлемым методом профилактического лечения как для снижения и управления весом, так и для лечения, которое способно потенциально повлиять на развитие и течение возраст-ассоциированных заболеваний, способных снизить качество и продолжительность жизни человека. А ввиду схожести наблюдаемых физиологических процессов и лечебных эффектов при проведении РДТ, ПГ и НКД, а также при необходимости их взаимозаменяемости или комбинированного применения, нам представляется оправданным рассматривать применение данных методик в настоящем обзоре в рамках единой лечебно-профилактической стратегии возраст-ассоциированной патологии человека.

Методики лечебного голодания и болезни человека

Сахарный диабет (СД) 2-го типа, гипертоническая болезнь (ГБ) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) неизменно входят в десятку ведущих причин смертности и инвалидности на протяжении последних двух десятилетий, становясь глобальной проблемой общественного здравоохранения. Контроль массы тела играет решающую роль в сдерживании этих факторов риска, что делает энергетический баланс и стратегии снижения массы тела важными факторами в рекомендациях по питанию. Ожирение, прежде всего накопление висцерального жира, способствует хроническому провоспалительному

состоянию, которое связано с развитием резистентности к инсулину — первичной стадией метаболических нарушений, которые, в свою очередь, являются патофизиологической основой развития ССЗ, ускоренного старения и онкогенеза. Профилактические и терапевтические вмешательства, направленные на борьбу с системным воспалением и резистентностью к инсулину, могут замедлить темп прогрессирования заболеваний и улучшить качество жизни [3].

Полное (влажное) голодание — это голодание продолжительностью, как правило, до трех недель, при полном отсутствии пищи без ограничения поступления воды не менее (2–3 л/сут). В настоящее время РДТ имеет широкий круг показаний при сравнительно небольшом числе противопоказаний. Многочисленные исследования свидетельствуют, что РДТ проявляет лечебный эффект при целом ряде заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной систем, опорно-двигательного аппарата, а также улучшает общее состояние больного, способствует нормализации обмена веществ, улучшению когнитивных процессов, нормализует деятельность иммунной системы [4]. Особенно обнадеживающими выглядят ближайшие результаты лечебного голодания при оценке биомаркеров метаболического, сердечно-сосудистого и общего состояния здоровья человека.

Отсутствие общепринятой терминологии для описания различных режимов прерывистого ограничения энергии создает немалые трудности для их стандартизации и классификации. Так, для обобщения пищевых режимов с регулярными, но достаточно длительными периодами голодания, чаще используется понятие «периодическое голодание», подразумевающее режимы питания с периодами голодания продолжительностью от 2 до 21 и более дней. Понятие «интервальное голодание» чаще используется для обобщения режимов питания, в т.ч. питания, ограниченного по времени (ПОВ), при которых люди проводят длительные периоды времени (например, 16–48 ч) с минимальным потреблением энергии или без нее, чередующиеся с периодами нормального приема пищи на регулярной основе. Однако существует мнение, что отнесение ПОВ к интервальному голоданию не совсем корректно, так как ПОВ принципиально отличается от полного дня/дней голодания или даже дня/дней, имитирующих голодание (ИГ), обычно определяемого как день, в который люди потребляют до 25% дневной необходимости в энергии [5].

В комплексном терапевтическом подходе, направленном на модификацию пищевого поведения, диетические вмешательства играют ведущую роль. В клинической практике часто прибегают к НКД с постоянным ограничением калорий 7 дней в неделю (70% от расчетного потребления энергии в сутки, с дефицитом энергии 20% в сутки, высоким содержанием углеводов или мононенасыщенных жиров). Прерывистое голодание, в свою очередь, также представлено немалым количеством диетических схем как периодического голодания (ограниченное количество калорий 2 раза в неде-

¹ В нашей стране данная «классическая» методика была разработана Ю.С. Николаевым, им же предложен термин «разгрузочно-диетическая терапия».

² Японский молекулярный биолог Е. Осуми в 2016 г. удостоен Нобелевской премии по медицине и физиологии за «открытие механизмов аутофагии».

лю, 5 дней без ограничения энергии и 2 дня с дефицитом энергии 75%, голодание через день, голодание в течение 24 ч после завтрака 3 дня подряд в неделю, очень низкокалорийное питание и др.), так и схем ПОВ (раннее, позднее) [6–8].

Наиболее популярными и широко применяемыми на сегодняшний день среди диетических вмешательств наряду с НКД считаются три режима ПГ.

1. Голодание через день, которое состоит из разгрузочного дня, чередующегося с днем, когда участники могут есть по своему желанию. Существует два основных варианта: с нулевой калорийностью и модифицированное голодание через день. В режиме с нулевой калорийностью в дни голодания можно употреблять напитки не содержащие калорий, тогда как модифицированное голодание через день позволяет потребление калорий в дни голодания от 20 до 30% от нормального диетического потребления.

2. Диета 5 : 2 — характеризуется чередованием нормального питания в течение 5 дней в неделю с голоданием (или пониженным потреблением калорий) в течение двух последовательных или непоследовательных дней.

3. Питание, ограниченное по времени, при котором люди обычно голодают в течение 14–16 ч в день и потребляют пищу без ограничений в пределах 4–12-часовых периодов кормления [9, 10].

Лечебное голодание и кардиометаболические факторы риска

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ). Достоверным подтверждением МС считается наличие трех критериев: одного основного и двух дополнительных (см. таблицу).

Разгрузочно-диетическая терапия и диетические схемы ПГ за последнее время все чаще применяются в программах комплексного лечения ССЗ. Вместе с этим данные методики хорошо зарекомендовали себя и как самостоятельное нефармакологическое вмешательство для эффективной коррекции кардиометаболических факторов риска, о чем свидетельствует большое количество проведенных исследований, подтверждающих их пользу для здоровья человека. На некоторых из них мы остановимся в настоящем обзоре. Так, при изучении влияния 5-дневного голодания только на воде на маркеры МС и возрастного риска у 45 человек с нормальным весом наблюдалось снижение массы тела в среднем на 4,59 кг, уменьшение ОТ талии на 9,85 см и снижение индекса массы тела (ИМТ) на 1,64 кг/м². Уровень инсулина упал от исходного примерно в 2,8 раза ниже исходного уровня, а инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) снизился в общей сложности на 26%, в большей степени у женщин. После возобновления кормления на протяжении 1 мес. масса тела, ОТ и ИМТ все еще были ниже исходного уровня. Значительно снизилось АД, при этом диастолическое АД (ДАД) снижалось больше, чем систолическое АД (САД), и постепенно оба повышались до исходного уровня к 98 дню [12].

В другом исследовании с 8-дневным полным голоданием у 12 здоровых пациентов в возрасте 50,25 ± 14,18 года, не имеющих хронических заболеваний, наблюдалось снижение массы тела в среднем на 5,96 кг, ИМТ на 1,87 кг/м². Значения глюкозы после голодания сохранялись на уровне 3,66 ± 0,27 ммоль/л. Усиление кетогенеза является одним из определяющих факторов в поддержании не только физического, но и эмоционального благополучия. Концентрация кетоновых тел, таких как β-гидроксибутират (β-НВ), значительно увеличивается уже через несколько дней полного голодания. Они оказывают нейропротекторное действие за счет усиления митохондриального дыхания, обеспечивающего выработку АТФ. В частности, по завершении данного исследования показатель β-НВ в плазме крови составил 4,77 ± 0,7 ммоль/л (увеличился в 16 раз от исходного уровня). Для оценки интенсивности воспринимаемого стресса использовалась Шкала воспринимаемого стресса-10 (PSS-10). По результатам проведения PSS-10 было обнаружено, что 8-дневное голодание на воде снизило уровень воспринимаемого стресса с 23,83 ± 4,73 (классифицируется как высокий уровень стресса) до 12,76 ± 3,45 (граница умеренного и низкого уровня стресса) [13].

Влияние длительного полного голодания с последующим возобновлением диеты, состоящей исключительно из цельных растительных продуктов, на показатели сердечно-сосудистого риска и метаболического здоровья изучалось в проспективном исследовании, включавшем 48 пациентов с избыточным весом и ожирением (НГН < 6,99 ммоль/л и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 7% и ИМТ > 25 кг/м²), из которых 26 завершили протокол, средний возраст участников составлял

Влияние длительного полного голодания с последующим возобновлением диеты, состоящей исключительно из цельных растительных продуктов, на показатели сердечно-сосудистого риска и метаболического здоровья изучалось в проспективном исследовании, включавшем 48 пациентов с избыточным весом и ожирением (НГН < 6,99 ммоль/л и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 7% и ИМТ > 25 кг/м²), из которых 26 завершили протокол, средний возраст участников составлял

Критерии метаболического синдрома

Criteria for metabolic syndrome

Основной критерий	Центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин)
Дополнительные критерии	Уровень артериального давления >140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами Повышение уровня триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л Снижение уровня липопротеинов высокой плотности < 1,0 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин Повышение уровня липопротеинов низкой плотности > 3,0 ммоль/л Нарушенная толерантность к глюкозе — повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л Нарушенная гликемия натощак — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6.1 и < 7.0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет > 7.8 ммоль/л [11]

57 (42–68) лет. Критериями исключения из исследования были злокачественное новообразование, активное воспалительное и аутоиммунное заболевание, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника, инсульт или сердечный приступ в течение последних 90 дней. Средняя продолжительность полного голодания и повторного питания составила 17 и 8 дней, а минимальная продолжительность голодания и повторного питания — 10 и 5 дней соответственно. В конце голодания наблюдалось клинически значимое снижение массы тела в среднем на 9 кг, ОТ на 7,1 см и ИМТ на 3,2 кг/м². В конце возобновления питания сохранялось достоверное снижение массы тела в среднем на 7,3 кг, ОТ на 5,7 см и ИМТ на 2,5 кг/м². Показатели АД в конце голодания снизились: САД в среднем на 14 мм рт. ст., ДАД в среднем на 3 мм рт. ст., а в конце возобновления питания регистрировалось снижение в среднем САД на 13 мм рт. ст., ДАД на 6 мм рт. ст. от исходного значения. Показатели глюкозы и инсулина клинически значимо снизились с 4,94 ммоль/л и 40,2 пмоль/л исходно до 4,13 ммоль/л и 36 пмоль/л в конце голодания и увеличились до 5,55 ммоль/л и 75,3 пмоль/л в конце возобновления питания. Данные показатели использовались для оценки индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Соответственно, медиана НОМА-IR (инсулин натощак (мкМЕ/л) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5) снизилась с 1,4 на исходном уровне до 1,1 в конце голодания, а затем увеличилась до 3,1 в конце возобновления питания и была значимой в обоих случаях. Наблюдалось также клинически значимое снижение общего холестерина (ОХ) от умеренно повышенного исходного уровня (5,67 ммоль/л) до нормального в конце возобновления питания (4,87 ммоль/л). Вместе с этим отмечено значительное снижение уровня ЛПНП от исходного уровня до завершения возобновления питания на 0,75 ммоль/л, а у участников с исходным уровнем ЛПНП > 3,11 ммоль/л на 0,92 ммоль/л. Показатели ЛПВП от исходного уровня в конце возобновления питания снизилось на 0,09 ммоль/л, а ТГ и ЛПОНП увеличились на 0,62 ммоль/л и 0,3 ммоль/л соответственно [14].

В другом исследовании, включавшем 40 участников, 38 завершили лечение полным голоданием с возобновлением питания, а 33 из числа последних завершили полный протокол исследования, включая 6-недельный последующий визит к врачу. Из 38 участников, завершивших исследование, — 31 женщина, средний возраст — 60 (52–65) лет. Средняя продолжительность полного голодания и повторного питания составила 14 и 6 дней соответственно, а минимальная — 10 дней с периодом возобновления питания не менее половины продолжительности голодания. Далее следовало соблюдение диеты «без SOS» (соли, масла и сахара), состоящей исключительно из цельных растительных продуктов, с последующим посещением врача в среднем через 45 (43–50) сут. В конце голодания наблюдалось клинически значимое снижение показателей массы тела, ИМТ, ОТ, которое сохранялось и при посещениях после возобновления питания. При визите к врачу через 45 суток расчетные

различия по массе тела, ИМТ и ОТ также сохранялись значимыми и составили в среднем –7,52 кг, –2,70 кг/м² и –6,58 см соответственно, как и клинически значимое снижение медианы САД и ДАД. При этом расчетные различия САД и ДАД составили в среднем –7,68 мм рт. ст. и –2,44 мм рт. ст. соответственно. При посещении в конце голодания наблюдалось достоверное снижение медианного уровня глюкозы, инсулина и НОМА-IR и их последующее увеличение при посещении в конце возобновления питания. Так расчетная разница в значениях НОМА-IR между визитами в конце голодания и исходными посещениями составила в среднем –0,58, которая увеличилась в конце возобновления питания на 0,54 выше исходного посещения и на 1,12 выше, чем в конце голодания. Однако расчетная разница НОМА-IR между посещениями через 45 суток и в конце возобновления питания значительно снизилась и составила в среднем –0,63. Наблюдались достоверные различия с исходными показателями в медиане ОХ и ЛПНП при наблюдениях в конце возобновления питания, расчетные различия составили в среднем –0,51 ммоль/л и –0,59 ммоль/л соответственно, и –0,35 ммоль/л и –0,34 ммоль/л соответственно через 45 суток. Средние значения ЛПВП оставались в пределах нормального референсного интервала (> 1,01 ммоль/л) на протяжении всего исследования. Наблюдалось значительное увеличение ЛПОНП и ТГ между посещениями в конце возобновления питания и исходным уровнем, но не было различий между посещениями через 45 суток и исходным уровнем. В данном исследовании также рассчитывался индекс стеатоза печени, который является предиктором метаболических заболеваний и указывает на повышенный риск развития СД2 независимо от резистентности к инсулину. По сравнению с исходным уровнем наблюдалось снижение медианного индекса стеатоза печени в каждый момент наблюдений. В частности, наблюдались достоверные различия с исходными показателями и через 45 суток, расчетные различия составили –11,8 [15].

Таким образом, полное голодание (голодание только на воде) несомненно влияет на кардиометаболические факторы риска. Причем, если эффекты в части касающейся массы тела и АД очевидны уже непосредственно после завершения голодания и могут сохраняться от 1,5 до 3 мес., то позитивных изменений углеводного, липидного, пуринового обменов в полной мере стоит ожидать в течение 1,5 мес. после завершения восстановительного периода полного голодания. При этом выраженность метаболических улучшений напрямую зависит от сроков проведения РДТ и соблюдения определенных диетических ограничений по завершению восстановительного периода.

Рассматривая схемы ПГ, одним из наиболее показательных, ввиду значительного числа обследованных, нам представляется годичное наблюдательное исследование 1422 пациентов, участвовавших в программе ПГ по Бухингеру, которая состоит из периодов голодания продолжительностью от 4 до 21 дня. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от продолжитель-

ности периода голодания 5 ± 2 , 10 ± 2 , 15 ± 2 и 20 ± 2 дня. Протокол включал ежедневный клинический мониторинг, потребление 2–3 л воды в день и 200–250 ккал пищи (25–35 г углеводов) на человека в день. Как и ожидалось, масса тела и ИМТ показали клинически значимое снижение во всех 4 группах. Потеря массы тела увеличивалась с увеличением продолжительности периода голодания и варьировала от $3,2 \pm 0,0$ кг до $8,6 \pm 0,3$ кг в зависимости от группы голодания. Окружность талии также клинически значимо уменьшилась в зависимости от группы голодания от $4,6 \pm 0,1$ см до $8,8 \pm 0,8$ см соответственно. Уменьшение массы тела и ОТ было достоверно выше у мужчин во всех группах по сравнению с женщинами. Средние значения САД для всей когорты клинически значимо снизились со $131,6 \pm 0,7$ до $120,7 \pm 0,4$ мм рт. ст. и ДАД с $83,7 \pm 0,4$ до $77,9 \pm 0,3$ мм рт. ст. Достоверное снижение САД и ДАД было более выраженным в группах пациентов, голодавших дольше (без гендерных различий), стабилизируясь для всей когорты на уровне около 120/78 мм рт. ст. Значения глюкозы достоверно снизились без различий в продолжительности периода голодания и стабилизировались в среднем на уровне 4,7 ммоль/л. Отмечено значимое снижение HbA1c, которое варьировало в зависимости от продолжительности голодания по группам от $1,2 \pm 0,1$ до $2,6 \pm 0,5$ ммоль/моль. Голодание достоверно снижало уровень ТГ во всех группах в среднем на 0,44 ммоль/л, причем их показатели в конце голодания были одинаковыми во всех группах — $1,1 \pm 0,0$ ммоль/л. Для всей когорты снижение ОХ составило $0,7 \pm 0,0$ ммоль/л, ЛПВП — $0,2 \pm 0,0$ ммоль/л, ЛПНП — $0,3 \pm 0,0$ ммоль/л, было значимым и более значительным в группах пациентов, которые голодали дольше. Голодание не повлияло на соотношение ЛПНП/ЛПВП [16].

Проведенный сравнительный метаанализ, объединивший 24 исследования ($n = 1768$), наиболее популярных на сегодняшний день диетических режимов ПГ (голодания через день и его модификация, диета 5 : 2, ПОВ) по снижению и управления массой тела с НКД, показал их сопоставимость и эффективность. Периоды диетического вмешательства варьировали от 2 до 26 нед. Комплаентность в целом была высокой ($> 80\%$) в исследованиях продолжительностью до 3 мес., а в долгосрочных исследованиях более 3 мес. приверженность составляла $< 73\%$. Возраст участников колебался от 23 ± 1 до $68 \pm 2,7$ года, ИМТ колебался от $21,7 \pm 0,8$ кг/м² до $39,5 \pm 6,0$ кг/м². Голодание через день и его модификация вызывали потерю массы тела в диапазоне от 0,77 до 12,97%, тогда как диета 5 : 2 — от 1,70 до 7,97%, а ПОВ — от 0,95 до 8,60%. Степень потери массы тела, достигнутая в диетических группах (голодания через день, диеты 5 : 2 и ПОВ), статистически не отличалась друг от друга. Также метарегрессионный анализ показал, что потеря массы тела статистически не отличалась при сравнении режимов ПГ и НКД [10].

В другом метаанализе рандомизированных контролируемых исследованиях также сравнивались эффекты трех типов диет ПГ (голодания через день, диеты 5 : 2

и ПОВ) с НКД на антропометрические и кардиометаболические маркеры риска у внешне здоровых взрослых, с нормальной, избыточной массой тела или ожирением. Исследование объединило 28 исследований ($n = 2043$). Периоды диетических вмешательств варьировали от 2 до 52 нед. Средний возраст участников варьировал от 27 до 68 лет, а средний ИМТ от 22 до 40 кг/м². По антропометрическим данным (масса тела, ИМТ, ОТ) не было обнаружено существенных различий между диетическими схемами ПГ и НКД. Однако диета ПОВ показала большее влияние на эффект снижения массы тела, жировой массы, безжировой массы и ОТ, чем НКД, тогда как голодание через день и диета 5 : 2 достигли сопоставимых с НКД значений. Значения САД и ДАД значительно снизились, но существенно не отличались в группах между диетами ПГ и НКД, кроме этого, ни одна из диет ПГ по отдельности по данным показателям существенно не отличалась от НКД. По лабораторным данным между диетами ПГ и НКД показатели глюкозы, инсулина, НОМА-IR, концентрации сывороточных липидов и липопротеинов не различались. Однако голодание через день больше улучшило показатели НОМА-IR, чем НКД [17].

Прерывистое голодание является эффективной альтернативной стратегией НКД для снижения уровня HbA1c и сравнимо с постоянным ограничением энергии у пациентов с СД 2-го типа. Так в рандомизированном исследовании, включавшем 137 участников с СД 2-го типа, были выделены 2 группы с параллельным питанием: диета 5 : 2 с ограничением энергии (500–600 ккал/сут) соблюдалась 2 дня подряд в неделю (участники соблюдали обычную диету в течение остальных 5 дней); НКД (1200–1500 ккал/сут) в течение 7 дней в неделю в течение 12 мес. Анализ лабораторных данных показал одинаковое снижение среднего уровня HbA1c в обеих группах. Кроме того, не выявлено существенных различий в уровнях глюкозы натощак, липидов и в целом в общей оценке эффекта лечения через 12 мес. [18]. Похожие результаты — отсутствие преимущества ПГ в сравнении с НКД — показал проведенный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований влияния различных форм ПГ на показатели HbA1c и НГН у пациентов с СД2. Тем не менее, по мнению авторов, в качестве профилактической диеты у людей с МС, особенно в возрастной группе старше 60 лет, ПГ может использоваться, поскольку оно хорошо работает в долгосрочной перспективе для достижения контролируемого уровня сахара [6].

Как отмечено в представленных выше исследованиях, будь то полное голодание или ПГ, при достижении позитивного результата по снижению массы тела закономерно регистрируется и снижение АД. В рандомизированном контролируемом исследовании ($n = 70$) определялась эффективность диет ПОВ (16/8) и НКД в отношении метаболических биомаркеров и контроля массы тела среди взрослых пациентов с МС в возрасте 18–65 лет, ИМТ > 27 кг/м². Всем участникам необходимо было придерживаться диетического режима с сокращением обычного потребления энергии на 25% в течение 12-недельного периода вмешательства

и поддерживать свой обычный образ жизни без каких-либо изменений в уровне физической активности. На 12-й неделе в группах с ПОВ и НКД наблюдалось достоверное снижение САД с $131,88 \pm 2,49$ до $124,53 \pm 2,11$ мм рт. ст., а ДАД с $83,97 \pm 1,36$ до $79,22 \pm 1,15$ мм рт. ст. и САД с $140,73 \pm 2,69$ до $127,73 \pm 1,85$ мм рт. ст., а САД с $89,06 \pm 1,66$ до $80,85 \pm 0,95$ мм рт. ст. соответственно. При этом межгрупповых различий в изменениях АД не установлено. Среди других показателей метаболического здоровья на 12-й неделе в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение количества телесного жира примерно на 5,5 и 4 кг соответственно, и ОТ и ИМТ, а также показателей ОХ, ТГ, ЛПНП, глюкозы натощак, и HbA1c, но также без межгрупповых различий. При этом НОМА-IR значительно снизился только в группе ПОВ [19].

Изменение показателей АД отмечено в ходе наблюдения за пациентами с ГБ ($n = 137$), находившихся на 11-дневном неполном голодании на глюкозе (с приемом глюкозы (50 г/сутки), малыми порциями в период бодрствования, без ограничения приема воды). Исходно избыточная масса тела регистрировалась у 96,3% пациентов. Медикаментозное лечение отменялось постепенно в течение 1–4 дней. При средней потере массы тела $9,3 \pm 0,35$ кг на момент завершения голодания отмечено снижение АД — среднесуточной величины (у больных ГБ I и II стадий на 19/13 и 16/9 мм рт. ст. соответственно) [20].

Механизм, с помощью которого лечебное голодание снижает АД, может быть обусловлен повышением парасимпатической активности, вызванной нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF), а также повышением экскреции норадреналина и повышенной чувствительностью к инсулину и натрийуретическим пептидам. В свою очередь, BDNF стимулирует холинергические нейроны к высвобождению ацетилхолина, который через блуждающий нерв контролирует сердечную функцию в синоатриальном узле, вызывая снижение частоты сердечных сокращений и АД [21]. Принимая во внимание тот факт, что при повышении САД на каждые 20 мм рт. ст. выше нормы риск сердечно-сосудистых событий удваивается, а на каждый 1 кг потери массы тела ожидается снижение АД примерно на 1 мм рт. ст., применение любых диетических вмешательств, приводящих к снижению массы тела, у пациентов с избыточной массой тела можно считать оправданным [21, 22]. У гипертоников с нормальной массой предпочтительны другие меры, такие как DASH-диета (система питания, разработанная для поддержания в норме уровня АД, за счет уменьшения потребления натрия (< 1500 мг/день) и увеличения калия, кальция, магния). Длительное соблюдение ПГ — это эффективный способ похудеть и тем самым повлиять на АД. Однако замечено, что польза для здоровья сердечно-сосудистой системы сохраняется только до тех пор, пока продолжается ПГ. Давление возвращается к исходным значениям после завершения диеты [21].

В целом представленные выше исследования показали, что схемы ПГ (голодания через день, диета 5 : 2, ПОВ) и некоторые другие диетические ограничения достаточ-

но эффективны в отношении коррекции кардиометаболически нарушений. Кроме того, они сравнимы по эффективности с традиционными гипокалорийными диетами и являются их альтернативой для снижения и управления весом, особенно в отдаленной перспективе.

Лечебное голодание и факторы, влияющие на старение

Помимо выраженного корригирующего влияния на кардиометаболические факторы риска, голодание способствует увеличению продолжительности жизни и подавлению онкогенеза. Основные факторы, влияющие на старение, включают: 1) окислительное повреждение белков, ДНК и липидов; 2) воспаление; 3) накопление дисфункциональных белков и органелл; 4) повышенный уровень глюкозы, инсулина и IGF-1 [23].

Согласно «свободнорадикальной теории старения» Д. Хармана старение связано с окислительным повреждением, когда активные формы кислорода (супероксид, перекись водорода и др.) — побочные продукты окислительного фосфорилирования в митохондриях — повреждают ДНК, липиды и белки, что приводит к ускоренному биологическому старению. Современная теория связывает старение с окислительным стрессом в целом. Имеющиеся данные как доклинических, так и клинических исследований, указывают на то, что ограничение калорий приводит к снижению скорости метаболизма. Этот феномен, называемый метаболической адаптацией, связан с меньшим окислительным повреждением ДНК. Так в ходе двухлетнего рандомизированного клинического исследования у здоровых людей, не страдающих ожирением, проверялось влияние ограничения калорий на способность уменьшать системные окислительные повреждения. Установлено, что ограничение калорий примерно на 15% за 2-летний период привело к потере веса в среднем на 8,7 кг. Измеренная в группе с ограничением калорий 24-часовая затрата энергии значительно снизилась по сравнению с исходным уровнем через 1 и 2 года. При этом достоверно значимое снижение абсолютного расхода энергии наблюдалось во время сна примерно на 10%, что указывает на устойчивую метаболическую адаптацию в ответ на снижение массы тела. Данное обстоятельство также объясняется снижением внутренней температуры тела, зарегистрированным в ночное время (адаптивный термогенез) в стадии поддержании веса на 2-м году наблюдений. Через год наблюдений метаболическая адаптация была связана с более значительным снижением уровня лептина (пептидного гормона, регулирующего энергетический обмен, который преимущественно вырабатывается жировыми клетками и энтероцитами в тонкой кишке). Через 2 года связь метаболической адаптации с лептином уже не была значимой, а характеризовалась прежде всего значительным снижением активности щитовидной железы (Т3, Т4) и индикаторов уровня окислительного стресса (F2-изопростана). Экскреция F2-изопростана с мочой, отражающая продукцию активных форм кислорода, была значительно снижена после фазы потери массы тела и оставалась

значительно ниже исходного уровня после 2-го года [24]. Стоит отметить, что митохондриальные эффекты избытка ТЗ включают активные формы кислорода и повреждение ДНК и считаются ускорителями старения. В ряде исследований в человеческих популяциях показана благоприятная роль низкого метаболизма гормонов щитовидной железы на здоровье и продолжительность жизни, что позволяет рассматривать ТЗ как маркер долголетия [25, 26]. В рандомизированном контролируемом исследовании со строгим голоданием через день показано, что даже его кратковременное 4-недельное применение достаточно для снижения уровня циркулирующего ТЗ без нарушения функции щитовидной железы, а уровень β -НВ был повышен даже в дни без голодания. Кроме того, в дни голодания истощалось количество метионина — аминокислоты, способствующей старению [27]. Высокий уровень β -НВ во время голодания имеет особое значение, поскольку β -НВ является специфическим ингибитором деацетилаз гистонов класса I, способствует защите от окислительного стресса и является важным фактором против старения. Антивозрастные эффекты полного голодания по многим параметрам схожи с таковыми при ПГ и диетах с ограничением калорий. Так в исследовании с 5-дневным полным голоданием отмечено достоверное снижение ТЗ без нарушения функции щитовидной железы. Вместе с этим после 5-дневного голодания содержание кетоновых тел увеличилось на 95,2% (уровень β -НВ увеличился в 51 раз, а уровень ацетоацетата — более чем в 30 раз) [12].

В 2000 г. К. Франчески дополнил общую «теорию старения» гипотезой «воспалительного старения», основанную на том, что старение многих организмов, включая человека, сопровождается повышением уровня воспалительных маркеров в крови, клетках и тканях. Это хроническое, не связанное с наличием инфекционного агента, а в первую очередь обусловленное эндогенными причинами, вялотекущее (субклиническое или бессимптомное) воспаление ассоциируется со старением [28]. Биомаркерами «воспалительного старения» считаются повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов (интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и факторов свертывания крови. К возраст-ассоциированным заболеваниям, в основе которых лежат провоспалительные реакции, относятся диабет, остеопороз, атеросклероз и др. В рандомизированном контролируемом исследовании изменения показателей СРБ наблюдались после трех последовательных циклов ПГ (с низким содержанием калорий, сахара и белка, но с высоким содержанием ненасыщенных жиров) в течение 5 дней подряд в месяц в течение 3 мес. Установлено, что СРБ не снижался у субъектов с уровнем ниже 1 мг/л, но снижался на $1,6 \pm 1,3$ мг/л и возвращался к нормальным уровням у большинства субъектов с исходным уровнем СРБ выше 1 мг/л [29]. Вместе с этим в краткосрочной перспективе, по данным исследований по программе как ПГ по Бухингеру, так и полного голодания, непосредственно во время голодания возможно повышение уровня

СРБ, которое, как правило, не превышает предела нормальных значений ($< 5,0$ мг/л), с дальнейшим значимым снижением СРБ в отдаленной перспективе. Подобное кратковременное умеренное повышение СРБ объясняется временным увеличением циркулирующих уровней катехоламинов [14–16].

В 2-летнем рандомизированном контролируемом исследовании в группе пациентов, не страдающих ожирением, с 25% ограничением калорий потеря массы тела достигла $11,7 \pm 0,7\%$ на 1-м году исследования и сохранялась $10,4 \pm 0,4\%$ на 2-м году. При этом установлено, что наряду с достоверным снижением ТЗ и высокочувствительного СРБ на 1-м и 2-м годах исследования имело место снижение ФНО- α , которое достигло достоверных значений на 2-м году исследования [26]. Значительное ингибирование экспрессии воспалительных факторов, таких как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 наблюдалось в исследовании с 5-дневным голоданием только на воде [30]. В рандомизированном контролируемом исследовании продолжительностью более 6 мес. со строгим голоданием через день, уменьшением потребления калорий за неделю в среднем на 37,4%, помимо значимого снижения ТЗ от исходного уровня (отличий ТТГ и Т4 от исходного уровня не было, что свидетельствовало о нормальной функции щитовидной железы), наблюдалось снижение уровня маркера возрастных заболеваний и воспаления — молекул клеточной адгезии (ICAM-1). Как известно, ICAM-1 в низкой концентрации находится на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. При стимуляции цитокинами (ИЛ-1, ФНО- α) экспрессия ICAM-1 резко увеличивается. Повышенный уровень растворимых форм ICAM-1 выявлен при многих возраст-ассоциированных заболеваниях [27].

Другими потенциальными источниками биомаркеров старения, неразрывно связанного с процессами воспаления в организме, являются изменения в иммунной системе, так как хроническое воспаление может повышать риск ССЗ, болезней печени, почек, легких, ревматических болезней и инфекций и является маркером сниженной продолжительности жизни. Как известно, CD4+Т-клетки (Т-хелперы) посредством продукции цитокинов и ИЛ запускают реакцию клеточного иммунного ответа. В ряде ситуаций способствуют развитию аллергических реакций, воспалительных процессов и аутоиммунных заболеваний. В ответ на чужеродный антиген CD8+Т-клетки (Т-киллеры) производят цитокины и цитолитические ферменты, которые в конечном итоге приводят к апоптозу инфицированных и дисфункциональных клеток-мишеней. CD8+Т-клетки являются важнейшим компонентом адаптивной иммунной системы и играют важную роль в иммунной защите от внутриклеточных патогенов, таких как вирусы и бактерии, а также от опухолей. Центральные регуляторы иммунного ответа Трег-клетки контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-киллеров). В ходе исследования с 5-дневным полным голоданием отмечено, что количество пан-Т-клеток, CD4+Т-клеток,

CD8+T-клеток и В-клеток уменьшалось. В то время как частота Трег-клеток значительно увеличивалась во время голодания и превышала исходный уровень через 3 мес. после возобновления питания. Это важное преимущество, поскольку Трег-клетки, являясь ключевым звеном супрессии иммунного ответа, обеспечивают противовоспалительный эффект [12].

В другом исследовании с 5-дневным полным голоданием показано подавление воспалительной реакции у больных с рассеянным склерозом, которое подтверждалось снижением человеческого антигена дифференцировки моноцитов CD14+ в протеомных показателях мочи. Как известно, моноциты CD14+/CD16+ наряду с нейтрофилами крови и микроглиальными клетками мозга являются аналогом моноцит/макрофагальной системы в мозге, которые участвуют в развитии системного неинфекционного воспаления в организме человека. Было показано, что среди 16 идентифицированных белков мочи, связанных с воспалением во время периода голодания, CD14+ продемонстрировал значительное снижение. При этом на фоне снижения массы тела отмечено значительное снижение уровня лептина в крови. Лептин участвует в активации CD14+, а его высокий уровень рассматривается как клинико-лабораторный маркер риска многих возраст-ассоциированных заболеваний [30].

Среди основных эффектов голодания, связанных со старением и болезнями, выявляются изменения уровней биомаркеров старения, таких как IGF-1 и белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), глюкозы и инсулина. Изучение роли IGF-1 в долголетию человека показало, что у потомков долгожителей имелась относительно более низкая биологическая активность циркулирующего IGF-1 по сравнению с потомками контрольной группы, которая была обратно пропорциональна чувствительности к инсулину. Эти данные подтверждают роль системы IGF-1/инсулин в модуляции процесса старения человека [31]. Как известно, повышенный уровень IGF-1 блокирует фактор транскрипции генов, тем самым блокируя апоптоз, замедляя обновление клеток, приводя к сокращению количества стволовых клеток и их старению, и является фактором, ограничивающим продолжительность жизни, а также фактором риска развития онкологических заболеваний. Дополнительным эффектом голодания на клетки человека, которое можно рассматривать как потенциально «антивозрастное», является ингибирование мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), влияющих на клеточный рост и выживание, поскольку комплекс mTOR активируется преимущественно факторами роста. Отмечено, что при голодании у людей регистрируется выраженное снижение циркулирующего IGF-1, аналогичное наблюдениям на доклинических моделях. Данный эффект голодания в основном обусловлен ограничением белка, а также ограничением калорий, поскольку снижение уровня инсулина во время голодания способствует снижению IGF-1. Кроме того, голодание вызывает изменения в белках, связывающих IGF-1, приводя к повышению IGFBP-1, основного сывороточного носителя IGF-1, который частич-

но сдерживает его биологическую активность [32, 33]. Так, в частности, у людей пять дней голодания вызывают снижение уровня IGF-1 более чем на 60% и пятикратное или более увеличение уровня IGFBP-1 [23, 32]. В другом исследовании с 5-дневным полным голоданием наблюдалось снижение уровня инсулина в 2,8 раза ниже исходного значения, уровень IGF-1 снизился в общей сложности на 26%, больше у женщин, чем у мужчин [12]. Только диетические ограничения у здоровых людей, если не снижается потребление белка, не влияют на уровни общего и свободного IGF-1. Снижение массы тела, вызванное физическими упражнениями, также не сопровождается снижением уровней IGF-1 в сыворотке крови [34]. В рандомизированном контролируемом исследовании изменения показателей IGF-1 наблюдались после трех последовательных циклов диеты ИГ (с низким содержанием калорий, сахара и белка, но с высоким содержанием ненасыщенных жиров), в течение 5 дней подряд в месяц за период 3 мес. Отмечено, что уровни IGF-1 у субъектов с исходным уровнем выше 225 нг/мл были снижены на $55,1 \pm 45,6$ нг/мл, что почти в четыре раза больше, чем снижение на $14,1 \pm 39,9$ нг/мл, наблюдаемое у участников с исходной концентрацией IGF-1 ниже 225 нг/мл [29].

В 4-х дневном рандомизированном контролируемом исследовании ПОВ (еда с 08:00 до 14:00, 6-часовой период приема пищи) изучалось в т.ч. влияние времени приема пищи на экспрессию генов, связанных с долголетием (SIRT1, mTOR) и аутофагией (LC3A, ATG12). *SIRT1* — ген, кодирующий белок сиртуин-1, расположенный преимущественно в клеточном ядре, который влияет на клеточную регуляцию, способствует секреции и действию инсулина; регулирует жировой обмен; защищает от воспаления, окислительного стресса и повреждения ДНК; повышает стабильность теломер; и продлевает продолжительность жизни. LC3A кодирует важный структурный компонент аутофагосомных мембран. Белок, связанный с аутофагией, LC3A, участвует в формировании аутофагосомных вакуолей (аутофагосом). Белок, связанный с аутофагией — ATG12 — участвует в апоптозе. Исследование показало, что ПОВ достоверно повышало уровни SIRT1 на $10 \pm 3\%$ и LC3A на $22 \pm 5\%$ утром и повышало уровни mTOR на $9 \pm 3\%$ вечером. Ген аутофагии *ATG12* также был повышен на $5 \pm 2\%$ вечером, но этот эффект не был значимым. Среди других результатов, полученных в ходе данного исследования, необходимо отметить достоверное повышение уровня BDNF на $2,46 \pm 1,34$ нг/мл (кодируемый геном *BDNF*, относящийся к нейротрофинам, веществам, стимулирующим и поддерживающим развитие нейронов), тогда как ожидаемое снижение IGF-1 и IGFBP-1, связанных с риском развития рака и старением, не достигло статистической значимости [35].

Таким образом, практически все известные схемы лечебного голодания можно рассматривать как потенциально «антивозрастные». Данные, полученные на доклинических моделях, подтверждаются многочисленными клиническими исследованиями. В этой связи модуляция

аутофагии в терапевтических целях посредством голодания остается многообещающей стратегией лечения возраст-ассоциированных патологий человека.

Голодание и рак — перспективы клинического применения

В настоящее время в клинической практике диетические подходы, основанные на голодании, которые используются в онкологии, включают голодание только на воде и диеты ИГ — режим питания с очень низким содержанием калорий (обычно от 300 до 1100 ккал в день). Последние выглядят предпочтительнее с учетом их лучшей переносимости у данной категории больных. Эти диетические схемы с целью подавления онкопатологии применяются преимущественно в комбинации со стандартными методами лечения и обладают высоким потенциалом для обеспечения «безраковой» выживаемости пациентов. Многие типы раковых клеток не способны приспособиться и выжить в токсичной среде с дефицитом питательных веществ, возникающей в результате сочетания голодания и химиотерапии. Применение диет ИГ повышает устойчивость к химиотерапии нормальных, но не раковых клеток, и способствуют регенерации нормальных тканей, что может помочь предотвратить вредные и потенциально опасные для жизни побочные эффекты химиотерапевтического лечения. Голодание заставляет здоровые клетки переходить в режим медленного деления и высокой защиты, который защищает их от токсического воздействия противораковых препаратов, одновременно повышая чувствительность различных типов раковых клеток к этим препаратам. При этом ключевым механизмом, с помощью которого голодание повышает переносимость химиотерапии, считается подавление IGF-1 [36].

В изучении механизмов, влияющих на онкогенез у долгожителей и обеспечивающих защиту от рака, рассматриваются низкие показатели IGF-1, и высокие уровни противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 и TGF-бета (белок, трансформирующий фактор роста бета, действует как антипролиферативный фактор в нормальных эпителиальных клетках и на ранних стадиях онкогенеза), которые, в свою очередь, сходятся на опухолевом супрессоре p53 и приводят к защите от рака [37]. В этой связи лечебное голодание имеет потенциал для применения в профилактике рака. Вместе с этим было замечено, что в ряде популяций людей с тяжелым дефицитом IGF-1, вызванным дефицитом рецепторов гормона роста, рак развивается редко. Так в 22-летнем наблюдении за группой из 90 человек с мутациями в гене рецептора гормона роста, приводящими к тяжелому дефициту рецептора гормона роста IGF-1, отмечено только одно несмертельное злокачественное новообразование и не наблюдалось случаев диабета [38]. В другом исследовании в группе из 222 человек с врожденным дефицитом IGF-1 ни у одного из пациентов не диагностирован рак, тогда как среди 338 родственников первой и второй степени родства у 9–24% в анамнезе имели место злокачественные новообразования [39].

Накопление клинических данных подтвердило положительный эффект полного (влажного) голодания и диет ИГ в сочетании с противоопухолевой терапией. Первое завершённое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, оценивающее влияние диеты ИГ на токсичность и эффективность химиотерапии у 131 онкологической пациентки с HER2-негативным раком молочной железы II/III стадии, без диабета и с ИМТ > 18 кг/м² показало, что диеты ИГ в течение 3 дней до и во время неoadъювантной химиотерапии достоверно снижают, по сравнению с контрольными пациентами, уровень инсулина, глюкозы и IGF-1 в плазме, которые являются одними из медиаторов воздействия голодания на раковые клетки, поскольку эти факторы могут способствовать росту и предотвращать апоптоз. Диета представляла собой 4-дневную растительную диету с низким содержанием аминокислот, (включая супы, бульоны, чай и другие жидкости). Потребление калорий составляло 1200 ккал в день в первый день, затем 200 ккал в течение следующих трех дней (при этом сложные углеводы обеспечивали более 80% энергии). Это же исследование свидетельствует, что диеты ИГ уменьшают вызванное химиотерапией повреждение ДНК в Т-лимфоцитах и усиливают эффекты неoadъювантной химиотерапии у пациентов с ранним раком молочной железы. Хотя интенсивность γ -H2AX (фосфорилированного белка, участвующего в репарации ДНК) увеличилась через 3 ч после химиотерапии в обеих группах для каждого типа клеток, повреждения ДНК после химиотерапии было значительно меньше в CD45⁺ CD3⁺ Т-лимфоцитах у пациентов на диете ИГ по сравнению с пациентами, использующими обычную диету. Рентгенологически полный или частичный ответ в 3 раза чаще наблюдался у пациентов, использующих диеты ИГ. При этом, чем больше циклов диеты ИГ было завершено, тем больше пациентов имели полный или частичный радиологический ответ на терапию. Более того, патологический ответ Миллера и Пейна 4/5, указывающий на 90–100% потерю опухолевых клеток, чаще встречался у пациентов, использующих диеты ИГ. Результаты исследования свидетельствуют, что голодание в качестве дополнения к химиотерапии безопасно и хорошо переносится. Токсичность III/IV степени, оцениваемая во время всех циклов химиотерапии, существенно не отличалась между группами. Токсичности V степени не наблюдалось [40].

Другие небольшие клинические, в том числе рандомизированные исследования оценили потенциал голодания для улучшения лечения рака, и их результаты в целом соответствовали результатам представленного выше исследования. Исследованию и наблюдению подвергались пациенты преимущественно с раком молочной железы, реже — раком предстательной железы, яичников, матки, легких и аденокарциномой пищевода [40–42]. Еще одно исследование показало, что диета ИГ улучшает противоопухолевый иммунитет у больных с колоректальным раком за счет ингибирования IgA⁺ В-клеток, и с учетом ее терапевтической безопасности имеет неплохие перспективы в качестве адъювантной терапии колоректального

рака [43]. Проведенный системный обзор и метаанализ показали, что голодание в сочетании с химиотерапией осуществимо, безопасно, переносимо и не усиливает побочные эффекты, вызванные химиотерапией. Однако из-за небольшого количества публикаций по этой теме подтвердить в полной мере эффективность лечебного голодания во время химиотерапии не представляется возможным. Поэтому изучение данной проблемы считается оправданным, а дальнейшие крупные рандомизированные исследования помогут пролить свет на потенциальные преимущества терапевтического голодания у конкретных групп пациентов [42].

Обобщенные данные литературы свидетельствуют, что полное голодание (голодание только на воде) улучшает здоровье и может помочь мотивировать пациента к здоровому образу жизни. Лечебные эффекты разгрузочно-диетической терапии по многим параметрам похожи на лечебные эффекты диет с ограничением калорий, прерывистого голодания и других диетических ограничений, а в краткосрочной перспективе могут их превосходить. Вместе с этим схемы прерывистого голодания достаточно эффективны в отношении коррекции кардиометаболических нарушений и сравнимы по эффективности с традиционными гипокалорийными диетами и являются их альтернативой для снижения и управления весом, особенно в отдаленной перспективе. Методики полного голодания, низкокалорийного питания и прерывистого голодания являются эффективными нефармакологическими вмешательствами для коррекции кардиометаболических нарушений, способствующими увеличению продолжительности жизни и подавлению онкогенеза, их целесообразно рассматривать в рамках единой лечебно-профилактической стратегии широкого спектра возраст-ассоциированной патологии человека. Их взаимозаменяемость и/или комбинированное применение, позволяют расширить возможности лечащего врача в рамках индивидуальной программы модификации пищевого поведения пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell. Res.* 2014;24(1):9–23. DOI: 10.1038/cr.2013.169
- Klionsky D.J., Petroni G., Amaravadi R.K., Baehrecke E.H., Ballabio A., Boya P. et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 2021;40(19):e108863. DOI: 10.15252/embj.2021108863
- Silveira Rossi J.L., Barbalho S.M., Reverete de Araujo R., Bechara M.D., Sloan K.P., Sloan L.A. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2022;38:e3502. DOI: 10.1002/dmrr.3502
- Максимов В.А. Разгрузочно-диетическая терапия заболеваний органов пищеварения. В кн.: Немедикаментозные методы лечения заболеваний органов пищеварения. М. Адамант. 2018:289–339. [Maksimov V.A. Fasting-dietary therapy for diseases of the digestive system. In: Non-drug methods for treating diseases of the digestive system. M. Adamant. 2018:289–339. (In Russian)].
- Берковская М.А., Гурова О.Ю., Хайкина И.А., Фадеев В.В. Питание, ограниченное по времени, как новая стратегия терапии ожирения и коморбидных состояний. *Проблемы эндокринологии.* 2022;68(4):78–91. [Berkovskaya M.A., Gurova O.Y., Khaykina I.A., Fadeev V.V. Time-restricted eating as a novel strategy for treatment of obesity and its comorbid conditions. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(4):78–91. (In Russian)]. DOI <http://dx.doi.org/10.14341/probl13078>
- Sharma S.K., Mudgal S.K., Kalra S., Gaur R., Thakur K., Agarwal R. Effect of intermittent fasting on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *touchREV Endocrinol.* 2023;19(1):25–32. DOI: 10.17925/EE.2023.19.1.25
- Shazman S. Understanding type 2 diabetes mellitus risk parameters through intermittent fasting: a machine learning approach. *Nutrients.* 2023;15(18):3926. DOI: 10.3390/nu15183926
- Naouf E., Achkar A., Mitri J. Intermittent fasting and its effects on weight, glycemia, lipids, and blood pressure: a narrative review. *Nutrients.* 2023;15(16):3661. DOI: 10.3390/nu15163661
- Aragon A.A., Schoenfeld B.J. Does timing matter? A narrative review of intermittent fasting variants and their effects on bodyweight and body composition. *Nutrients.* 2022;14(23):5022. DOI: 10.3390/nu14235022
- Elortegui Pascual P., Rolands M.R., Eldridge A.L., Kassis A., Mainardi F., Lê K.A., Karagounis L.G., Gut P., Varady K.A. A meta-analysis comparing the effectiveness of alternate day fasting, the 5:2 diet, and time-restricted eating for weight loss. *Obesity.* 2023;31(1):9–21. DOI: 10.1002/oby.23568
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. М.:2013:43. [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome: clinical guidelines. M. 2013:43. (In Russian). [Electronic resource]. URL: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf
- Jiang Y., Yang X., Dong C., Lu Y., Yin H., Xiao B. et al. Five-day water-only fasting decreased metabolic-syndrome risk factors and increased anti-aging biomarkers without toxicity in a clinical trial of normal-weight individuals. *Clin. Transl. Med.* 2021;11(8):e502. DOI: 10.1002/ctm2.502
- Ogłodek E., Pilis W. Is water-only fasting safe? *Glob. Adv. Health Med.* 2021;10:21649561211031178. DOI: 10.1177/21649561211031178
- Scharf E., Zeiler E., Neube M., Kolbe P., Hwang S.Y., Goldhamer A., Myers T.R. The effects of prolonged water-only fasting and refeeding on markers of cardiometabolic risk. *Nutrients.* 2022;14(6):1183. DOI: 10.3390/nu14061183
- Gabriel S., Neube M., Zeiler E., Thompson N., Karlsen M.C., Goldman D.M. et al. A six-week follow-up study on the sustained effects of prolonged water-only fasting and refeeding on markers of cardiometabolic Risk. *Nutrients.* 2022;14(20):4313. DOI: 10.3390/nu14204313
- de Toledo F.W., Grundler F., Bergouignan A., Drinda S., Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One.* 2019;14:e0209353. DOI: 10.1371/journal.pone.0209353
- Schroor M.M., Joris P.J., Plat J., Mensink R.P. Effects of intermittent energy restriction compared with those of continuous energy restriction on body composition and cardiometabolic risk markers — a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults. *Adv. Nutr.* 2024;15(1):100130. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.10.003
- Carter S., Clifton P.M., Keogh J.B. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA Netw. Open.* 2018;1(3):e180756. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0756
- Kunduraci Y.E., Ozbek H. Does the energy restriction intermittent fasting diet alleviate metabolic syndrome biomarkers? a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2020;12(10):3213. DOI: 10.3390/nu12103213
- Петко А.П., Худзиев Б.Г., Михайлов Н.Е., Евдокимов А.С., Исаева О.Л. Роль разгрузочно-диетической терапии в комплексном немедикаментозном лечении гипертонической болезни. *Воен.-мед. журн.* 2015; 336(2): 55–57. [Petko A.P., Khudziev B.G., Mikhailov N.E., Evdokimov A.S., Isaeva O.L. The role of fasting and dietary therapy in the complex non-drug treatment of hypertension. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal.* 2015;336(2):55–57. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/issue/view/3968>
- Kodala P., Okeke M., Guntuku S., Lingamsetty S.S.P., Slonovschi E. Management of hypertension with non-pharmacological interventions: a narrative review. *Cureus.* 2023;15(8):e43022. DOI: 10.7759/cureus.43022

22. Ghadieh A.S., Saab B. Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Can. Fam. Physician.* 2015; 61(3): 233–239. [Electronic resource]. URL: <https://www.cfp.ca/content/cfp/61/3/233.full.pdf>
23. Longo V.D., Mattson M.P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181–192. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.008
24. Redman L.M., Smith S.R., Burton J.H., Martin C.K., Il'yasova D., Ravussin E. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab.* 2018;27(4):805–815. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.019
25. Rozing M.P., Westendorp R.G., de Craen A.J., Frölich M., Heijmans B.T., Beekman M. et al. Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity: the Leiden Longevity Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2010;65(4):365–368. DOI: 10.1093/gerona/glp200
26. Ravussin E., Redman L.M., Rochon J., Das S.K., Fontana L., Kraus W.E. et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015;70(9):1097–1104. DOI: 10.1093/gerona/glv057
27. Stekovic S., Hofer S.J., Tripolt N., Aon M.A., Royer P., Pein L. et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab.* 2019;30(3):462–476. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.07.016
28. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000;908:244–254. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
29. Wei M., Brandhorst S., Shelhchi M., Mirzaei H., Cheng C.W., Budniak J. et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(377):eaa18700. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8700
30. Jiang Y., Tang Z., Zhu X., Xiao B., Tian H., Lei X. et al. Non-invasive omics analysis delineates molecular changes in water-only fasting and its sex-discriminating features in metabolic syndrome patients. *Med. Comm. (2020)*. 2023;4(6):e393. DOI: 10.1002/mco.2.393
31. Vitale G., Brughts M.P., Ogliaeri G., Castaldi D., Fatti L.M., Varewijck A.J. et al. Low circulating IGF-I bioactivity is associated with human longevity: findings in centenarians' offspring. *Aging (Albany NY)*. 2012;4(9):580–589. DOI: 10.18632/aging.100484
32. Thissen J.P., Ketelslegers J.M., Underwood L.E. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr. Rev.* 1994;15(1):80–101. DOI: 10.1210/edrv-15-1-80
33. Fontana L., Partridge L., Longo V.D. Dietary restriction, growth factors and aging: from yeast to humans. *Science*. 2010;328(5976):321–326. DOI: 10.1126/science.1172539
34. Fontana L., Weiss E.P., Villareal D.T., Klein S., Holloszy J.O. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*. 2008;7(5):681–687. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00417.x
35. Jamshed H., Beyl R.A., Della Manna D.L., Yang E.S., Ravussin E., Peterson C.M. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*. 2019;11(6):1234. DOI: 10.3390/nu11061234
36. Nencioni A., Caffa I., Cortellino S., Longo V.D. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat. Rev. Cancer*. 2018;18(11):707–719. DOI: 10.1038/s41568-018-0061-0
37. Salvioli S., Capri M., Bucci L., Lanni C., Racchi M., Uberti D., Memo M., Mari D., Govoni S., Franceschi C. Why do centenarians escape or postpone cancer? The role of IGF-1, inflammation and p53. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009;58(12):1909–17. DOI: 10.1007/s00262-008-0639-6
38. Guevara-Aguirre J., Balasubramanian P., Guevara-Aguirre M., Wei M., Madia F., Cheng C.W. et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci. Transl. Med.* 2011;3(70):70ra13. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001845
39. Shevah O., Laron Z. Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: a preliminary report. *Growth Horm IGF Res.* 2007;17(1):54–57. DOI: 10.1016/j.ghir.2006.10.007
40. de Groot S., Lugtenberg R.T., Cohen D., Welters M.J.P., Ehsan I., Vreeswijk M.P.G. et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat. Commun.* 2020;11(1):3083–3093. DOI: 10.1038/s41467-020-16138-3
41. Safdie F.M., Dorff T., Quinn D., Fontana L., Wei M., Lee C., Cohen P., Longo V.D. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(12):988–1007. DOI: 10.18632/aging.100114
42. Ferro Y., Maurotti S., Tarsitano M.G., Lodari O., Pujia R., Mazza E. et al. Therapeutic fasting in reducing chemotherapy side effects in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(12):2666. DOI: 10.3390/nu15122666
43. Zhong Z., Zhang H., Nan K., Zhong J., Wu Q., Lu L. et al. Fasting-mimicking diet drives antitumor immunity against colorectal cancer by reducing iga-producing cells. *Cancer Res.* 2023;83(21):3529–3543. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-0323

Поступила 19.04.2024

Принята в печать 21.05.2024

Информация об авторах

Есипов Александр Владимирович — д-р мед. наук, доцент, начальник ФГБУ НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, профессор кафедры хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики ВМедА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва) Минобороны России

Гуляев Николай Иванович — д-р мед. наук, доцент, начальник кардиологического центра НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, профессор кафедры терапии неотложных состояний ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России, преподаватель кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Петько Анатолий Петрович — канд. мед. наук, начальник центра традиционной медицины и восстановительного лечения НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России

Прохорчик Александр Александрович — канд. мед. наук, главный терапевт НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России

Мироненко Дмитрий Андреевич — канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением центра традиционной медицины и восстановительного лечения НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России

Худзиев Батраз Гасаевич — канд. мед. наук, врач-терапевт терапевтического отделения центра традиционной медицины и восстановительного лечения НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России

Кутенкова Ирина Владимировна — врач-терапевт терапевтического отделения центра традиционной медицины и восстановительного лечения НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России

Криволап Леонид Евгеньевич — клинический ординатор кафедры терапии неотложных состояний ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России

Information about the authors

Alexander V. Esipov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense, Professor of the Department of Surgery with a course in Oncology and Radiation Diagnostics Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia

Nikolay I. Gulyaev — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Cardiology Center of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Professor of the Department of Emergency Treatment, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia, Lecturer at the Department of Hospital Therapy with courses in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University)

Anatoly P. Petko — Candidate of Medical Sciences, Head of the Center for Traditional Medicine and Rehabilitation Treatment of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia

Alexander A. Prokhorchik — Candidate of Medical Sciences, Chief Therapist of the National Medical Research Center for High Medical

Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Lecturer at the Department of Emergency Treatment, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia
Dmitry A. Mironenko — Candidate of Medical Sciences, Head of the Therapeutic Department of the Center for Traditional Medicine and Rehabilitation Treatment of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia
Batraz G. Khudziev — Candidate of Medical Sciences, general practitioner of the therapeutic department of the center of traditional

medicine and rehabilitation treatment of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia
Irina V. Kutenkova — Internist at the therapeutic department of the center of traditional medicine and rehabilitation treatment of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia
Leonid E. Krivolap — Clinical resident of the department of emergency treatment of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia