

МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 615.874

DOI: 10.18101/2306-1995-2024-4-3-8

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕЧЕБНОГО ГОЛОДАНИЯ В УСЛОВИЯХ КУРОРТА

© **Миткинов Олег Эдуардович**

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой
последипломного образования,

Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова

Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а

moe.68@mail.ru

Аннотация. Концепция «здоровое старение» объединяет различные области исследований для решения молекулярной и физиологической модуляции старения, социального благополучия, физической и когнитивной пригодности. Диетическая модуляция является важнейшим фактором, определяющим старение. Сумма метаболических, транскрипционных и протеомных изменений, а также изменений микробиоты, вызванных ограничением потребляемых калорий и голоданием, приводит к повышению устойчивости к стрессу, улучшению восстановления клеток и ДНК, индукции аутофагии и улучшению функции митохондрий. В Республике Бурятия с 1995 г. функционирует центр лечебного голодания, расположенный в курорте «Горячинск» на берегу Байкала. Лечебное голодание на курорте применяется для лечения многих заболеваний. Комплекс физиотерапевтических процедур в совокупности с климатическими факторами позволяет снижать интенсивность негативных влияний голодания на организм и способствует повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: здоровое старение, лечебное голодание, продолжительность жизни, курорт, калорийность, лабораторные исследования, снижение.

Для цитирования

Миткинов О. Э. Преимущества проведения лечебного голодания в условиях курорта // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2024. № 4. С. 3–8.

По данным Всемирной организации здравоохранения, увеличение продолжительности жизни связано с ростом заболеваний в старческом возрасте: ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, диабет 2-го типа, нейродегенеративные и онкологические заболевания. Продолжительность здоровой жизни, свободной от подобных заболеваний, увеличивается гораздо более медленными темпами, чем продолжительность жизни. Это приводит к увеличению количества лет жизни, связанных со страданиями от одной или нескольких болезней. Данная ситуация является серьезным вызовом системе здравоохранения¹.

¹ World health statistics 2024. Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. World health organization. 2024.

Продление здоровой жизни и отсрочка наступления старческой слабости, старческих болезней являются основной целью современных исследований вопросов, связанных со старением. Существует концепция «сжатие заболеваемости» или концепция «здоровое старение», для реализации которой используются молекулярные и физиологические подходы изучения старения, в конечном итоге определяющие степень социального благополучия, физической и когнитивной успешности.

Генетические исследования на примере лабораторных животных выявляют множество молекулярных возможностей контроля старения, но их применение у людей влечет значительные практические проблемы, а возможно, и этические ограничения. Редактирование генов с помощью технологий CRISPR-Cas9 является перспективным при некоторых возрастных заболеваниях [2]. В то же время негенетические вмешательства, основанные на диетической модуляции, являются менее инвазивными и способны масштабно применяться в практическом здравоохранении. Вероятно, модуляции питания в настоящее время являются важнейшим фактором, определяющим возможности контроля старения.

Выделим несколько вариантов лечебного голодания или разгрузочно-диетической терапии [3].

1. Ограничение калорийности. Снижение потребления калорий в течение определенного периода без недоедания при достаточном обеспечении макро- и микроэлементами. Типичный уровень на 10–25% в день. Например, уменьшением размеров приемов пищи. Как вариант — специализированные диеты с конкретным ограничением макронутриентов (белков, углеводов).

2. Прерывистое голодание. Нечетко определенный термин, который применяется к ритмичным или повторяющимся аритмичным режимам голодания. При этом снижение калорийности достигается не за счет уменьшения размеров приемов пищи, а за счет пропуска одного или нескольких последовательных приемов пищи. Однако если экспериментально не контролировать, вызванная тягой сверхкомпенсация может привести к отсутствию или лишь к незначительному ограничению калорий.

3. Длительное голодание. Нечетко определенный термин, используемый для длительных (от двух дней до нескольких недель) протоколов, которые являются основой для экспериментального или терапевтического голодания.

4. Диетические вмешательства, имитирующие голодание. В основном связаны с применением фармакологических препаратов, которые имитируют эффекты голодания.

Основные клеточные механизмы в ответ на доступность питательных веществ сохраняются от прокариот до приматов и обеспечивают выживание в условиях голодания. Состояние голодания характеризуется метаболическим переключением с зависимости от глюкозы на липидный метаболизм, использование свободных жирных кислот и выработку кетоновых тел (b-гидроксибутират, ацетоацетат и ацетон) в печени (хотя астроциты также могут вырабатывать кетоновые тела для питания нейронов). Обычно оно начинается постепенно после 12–36 часов воздержания от пищи, в зависимости от исходного запаса гликогена в печени, уровня активности и других факторов. Это событие отмечено увеличением кетоновых тел, которое может продолжаться до нескольких дней, пока не достигнет плато [4].

Молекулярные ответы на голодание изучены на клетках печени и мышц у лабораторных животных. Клеточная реакция контролируется через различные вза-

имосвязанные пути, включая те, которые контролируются механистической мишенью рапамицина (mTOR) и AMP-активируемой протеинкиназой (AMPK). Соответственно снижение уровня глюкозы или доступности белка и аминокислот приводит к активации AMPK и отключению mTOR, что вызывает снижение синтеза белка и рибосомального биогенеза, а также активацию аутофагии, снижение уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 [5; 6].

В конечном счете клеточные процессы, связанные с голоданием, регулируются сетью факторов транскрипции, среди которых следует отметить сиртуины (SIRT), являющиеся NAD⁺-зависимыми гистондеацетилазами. Их активность тесно связана с энергетическим статусом. В гепатоцитах SIRT1 при метаболическом переключении активирует AMPK, а также факторы транскрипции PPAR- α , рецептор, запускающий метаболизм липидов в печени и кетогенез, и PGC-1 α , коактиватор рецептора, являющегося главным регулятором биогенеза митохондрий [7]. Во время голодания SIRT1 активируется в самых разных органах лабораторных млекопитающих и в скелетных мышцах людей. У сиртуина существуют паралоги, которые также активируются и участвуют в метаболической перестройке во время состояний, связанных с недостатком поступления питательных веществ. Также в гепатоцитах SIRT3 увеличивает активность митохондриальных ферментов и кетогенез. Вероятно, повышение соотношения NAD⁺ к NADH приводит к активации SIRT, который, в свою очередь, определяет диетический статус в состоянии голодания [8]. SIRT, также как и повышение соотношения AMP к АТР, которое приводит к активации AMPK, является важнейшим фактором, обуславливающим метаболический энергетический сдвиг при голодании.

Представленные механизмы приводят к макроизменениям, позволяющим справляться с пищевым стрессом, к которым относятся восстановление ДНК, аутофагия, митофагия и защита от окислительного стресса.

При исследовании молекулярных механизмов старения выявлена роль аутофагии как внутриклеточной программы рециркуляции, очищающей клетку от дисфункциональных органелл и белков. Дисрегуляция аутофагии может вызвать нейродегенеративные, сердечно-сосудистые заболевания и рак [9]. Индукция аутофагии фармакологическими, генетическими или диетическими средствами была связана с продлением здоровья и жизни [10]. При голодании аутофагия активируется через представленные выше механизмы, включающие опосредованный AMPK контроль mTOR, SIRT и ацетилирование белков. Отмечено, что и у лабораторных животных, и у людей клеточные и метаболические эффекты голодания заключаются в индукции аутофагии [11].

Одной из наиболее заметных энергетических реакций на голодание является утилизация липидов. Это приводит к увеличению уровня кетоновых тел и свободных жирных кислот, которые используются как альтернативные виды топлива в случае снижения уровня глюкозы. Перед метаболической перестройкой на утилизацию липидов глюкоза образуется из запасов гликогена в печени для использования в непеченочных тканях. В последующем глюкоза образуется из глюконеогенеза из глюкогенных аминокислот, что связано с распадом белка, в основном в печени и скелетных мышцах. В течение первых дней голодания в кровотоке повышается уровень аминокислот с разветвленной цепью. Впоследствии ацетил-КоА из бета-окисления с использованием свободных жирных кислот, полученных из адипоцитов, создает основу для производства кетоновых тел

в печени. Затем кетоновые тела высвобождаются в кровоток и могут использоваться для получения ацетил-КоА посредством кетоллиза для подачи в цикл трикарбоновых кислот для генерации АТФ. Это особенно важно для тканей, требующих энергии, таких как мышцы и мозг [12].

Метаболические, транскрипционные и протеомные изменения, а также изменения микробиоты, вызванные ограничением потребляемых калорий и голоданием, приводят к увеличению стрессоустойчивости, активации восстановления клеток и ДНК, активации аутофагии и оптимизации функции митохондрий. В конечном итоге подобные изменения имеют потенциал влияния на здоровье клетки, что способствует улучшению здоровья и продолжительности жизни у лабораторных животных и системным изменениям, укрепляющим здоровье людей [13]. Впрочем, точные временные особенности этих эффектов и то, как их можно использовать в медицине целенаправленно, пока еще в значительной степени не изучены.

Клиницисты знают об опасности голодания вследствие распада белка. Однако исследование Ивона Ле Махо при четырехмесячном голодании императорских пингвинов показало расход лишь 4% белков организма, остальные энергетические потребности приходятся на жиры. При этом весь запас глюкозы расходуется в течение 24 часов. Длительность липидной энергетики зависит от запасов жира. Согласно Ле Махо распад белка начинается при истощении 80% жировых запасов [14].

В Республике Бурятия с 1995 г. функционирует центр лечебного голодания, расположен он в курорте «Горячинск» на берегу Байкала. Организатором центра был один из основоположников разгрузочно-диетической терапии, автор книги «Голодание ради здоровья» Юрий Сергеевич Николаев [15]. Известность за рубежом центр приобрел благодаря французскому фильму «Наука голодания» Сильви Жильман и Тьерри де Ластрада, вышедшему в 2011 г.

За эти годы пролечено более 30 000 пациентов. Помимо избыточного веса и ожирения наиболее частой патологией являются заболевания опорно-двигательного аппарата, диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, а также бронхиальная астма, аллергические дерматиты, гипертоническая болезнь. Около 5% составляют здоровые голодающие. Лишь у 0,5% пациентов при выписке не отмечено улучшений.

Комплекс лечебного голодания состоит из двух фаз: воздержание от пищи в течение от 4 до 14 дней и восстановительное питание от 3 до 8 дней. Минимальный курс — 7 дней (4 дня голодание и 3 дня восстановительное питание).

Во время голодания можно выпивать 1,5–2 л неминерализованной воды. Уже со вторых суток голодания наблюдается нарастающий ацидоз за счет продуктов метаболизма жиров. Ацидотический криз может наступить на 2–5-е сутки голодания, что может сопровождаться значительным ухудшением самочувствия, тошнотой, слабостью, головными болями. Преодоление ацидотического криза сопровождается неожиданным улучшением самочувствия, приливом энергии. В условиях курорта факторами, снижающими клинические проявления ацидоза, являются:

- водные процедуры, включающие ванны, циркулярный душ, гидромассаж, ежедневное посещение сауны и бассейна с естественной минерализованной водой;
- массаж;

– самое главное, физическая нагрузка, играющая решающую роль в снижении клинических проявлений ацидоза. Ходьба по живописным местам побережья Байкала по принципу «чем больше, тем лучше».

В зависимости от длительности разработаны схемы выхода из голодания, занимающие от 3 до 8 дней.

Основные принципы:

- постепенное наращивание рациона питания:
- по основным нутриентам;
- по объему;
- калорийности;
- моделирование микробиома кишечника:
- молочнокислые продукты собственного производства;
- формирование пищевых пристрастий для последующего длительного соблюдения здоровой диеты.

В последние годы лечебное голодание привлекает научное, медицинское и общественное внимание из-за потенциально широкой пользы для здоровья. Основные вопросы, требующие клинических исследований:

- на каких факторах следует основывать персонализированное голодание?
- какие исходные характеристики влияют на результат голодания?
- возможно ли сочетание голодания и медицинского лечения (например, химиотерапии)?
- степень влияния молекулярных эффектов, возникающих при голодании на процессы старения?

Литература

1. Fries J. F. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *New England Journal of Medicine*. 1980. Jul 17; 303(3): 130–5.
2. Caobi A., Dutta R. K., Garbinski L. D. et al. Impact of CRISPR-Cas9 on Age-related Disorders: From Pathology to Therapy. *Aging Diseases*. 2020. Jul 23; 11(4): 895–915.
3. Hofer S. J., Carmona-Gutierrez D., Mueller M. I., Madeo F. The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application. *EMBO Molecular Medicine*. 2022. Jan 11; 14(1): e14418.
4. Anton S. D., Moehl K., Donahoo W. T. et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018. Feb; 26(2): 254–268.
5. González A., Hall M. N., Lin S. C., Hardie D. G. AMPK and TOR: The Yin and Yang of Cellular Nutrient Sensing and Growth Control. *Cell Metabolism*. 2020. Mar 3; 31(3): 472–492.
6. Liu G. Y., Sabatini D. M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *National Review Molecular Cell Biology*. 2020. Apr; 21(4): 183–203.
7. Koppold D. A., Breinlinger C., Hanslian E. et al. International consensus on fasting terminology. *Cell Metabolism*. 2024. Aug 6; 36(8): 1779–1794.
8. Rogina B., Tissenbaum H. A. SIRT1, resveratrol and aging. *Frontiers in Genetics*. 2024. May 9; 15: 1393181.
9. Barbosa M. C., Grosso R. A., Fader C. M. Hallmarks of Aging: An Autophagic Perspective. *Frontier of Endocrinology*. 2019. Jan 9; 9: 790.

10. Madeo F., Carmona-Gutierrez D., Hofer S. J., Kroemer G. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metabolism*. 2019. Mar 5; 29(3): 592–610.
11. Pietrocola F., Demont Y., Castoldi F. et al. Metabolic effects of fasting on human and mouse blood in vivo. *Autophagy*. 2017. Mar 4; 13(3): 567–578.
12. Хорошинина Л. П., Чурилов Л. П. Метаболические и патофизиологические нарушения при длительном голодании // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 2. С. 109–116. Текст: непосредственный.
13. Longo V. D., Di Tano M., Mattson M. P., Guidi N. Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *National Aging*. 2021. Jan; 1(1): 47–59.
14. Le Maho Y. Metabolic adaptations to long-term fasting in antarctic penguins and domestic geese. *Journal of Thermal Biology*. 1983; 8(1–2): 91–96.
15. Николаев Ю. С., Нилов Е. И., Черкасов В. Г. Голодание ради здоровья. Забытые достижения советской медицины // Концептуал. Сер. Здоровье. 2020. 288 с. Текст: непосредственный.

Статья поступила в редакцию 04.12.2024; одобрена после рецензирования 09.12.2024; принята к публикации 16.12.2024.

ADVANTAGES OF THERAPEUTIC FASTING IN A RESORT

Oleg E. Mitkinov

Dr. Sci. (Medicine), A/Prof.,
Head of Postgraduate Education Department,
Dorzhi Banzarov Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
moe.68@mail.ru

Abstract. The concept of "healthy aging" combines various areas of research to address the molecular and physiological modulation of aging, social well-being, physical and cognitive fitness. Dietary modulation is the most important factor determining aging. The sum of metabolic, transcriptional, proteomic and microbiota changes caused by calorie restriction and fasting leads to increased resistance to stress, improved cell and DNA repair, autophagy induction and improved mitochondrial function. Since 1995, the Republic of Buryatia has had a therapeutic fasting center located in the Goryachinsk Resort on the shores of Lake Baikal. Therapeutic fasting at the resort is used to treat many diseases. A set of physiotherapeutic procedures combined with climatic factors helps reduce the intensity of fasting negative effects on the body and improves treatment efficacy.

Keywords: healthy aging, therapeutic fasting, life expectancy, resort, caloric content, laboratory tests, reduction.

For citation

Mitkinov O. E. Advantages of Therapeutic Fasting in a Resort. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2024; 4: 3–8 (In Russ.).

The article was submitted 04.12.2024; approved after reviewing 09.12.2024; accepted for publication 16.12.2024.