18+

Елена Богатова

ANTI-AGE

Качественное долголетие

Здоровье. Самостоятельность.
Интерес к жизни.

НАУКА
ПРОФИЛАКТИКА
ГАРМОНИЯ
ДОЛГАЯ АКТИВНАЯ
ЖИЗНЬ



Елена Богатова
Anti-Age. Качественное долголетие

https://litres.ru/74900029
ISBN 9785007166201

Аннотация

НЕЗАКОННОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ, ИХ АНАЛОГОВ ПРИЧИНЯЕТ ВРЕД ЗДОРОВЬЮ, ИХ НЕЗАКОННЫЙ ОБОРОТ ЗАПРЕЩЕН И ВЛЕЧЕТ УСТАНОВЛЕННУЮ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВОМ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ.

Как сохранить молодость, ясный ум, сильное тело и удовольствие от жизни? «ANTI-AGE. Качественное долголетие» — настольная книга биохакера от врача Елены Богатовой. Механизмы старения, современные методы омоложения, гормоны, питание, добавки и микробиота — понятным языком, с разбором исследований и практических подходов. Отдельная большая часть — «йогурт долгожителей»: выбор бактериальных культур, рецепты и подробная технология приготовления дома.

Содержание

ANTI-AGE. КАЧЕСТВЕННОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ 6
Моей дочери, с которой мы так по-разному понимаем слова «один раз живём» 7
Содержание 8
ЧАСТЬ I. ДОЛГАЯ ЖИЗНЬ: ЧТО МЫ ХОТИМ СОХРАНИТЬ … 43 9
ЧАСТЬ II. ПОЧЕМУ МЫ СТАРЕЕМ … 66 12
ЧАСТЬ III. КАК ПОНЯТЬ, В КАКОМ СОСТОЯНИИ НАХОДИТСЯ ОРГАНИЗМ … 128 18
ЧАСТЬ IV. ПОВСЕДНЕВНАЯ ОСНОВА КАЧЕСТВЕННОГО ДОЛГОЛЕТИЯ … 178 21
ЧАСТЬ V. СОХРАНИТЬ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА … 251 28
ЧАСТЬ VI. ГОРМОНЫ НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНИ … 372 42
ЧАСТЬ VII. ЛЕЧЕНИЕ, ГЕРОПРОТЕКТОРЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ … 438 50
ЧАСТЬ VIII. КАЧЕСТВЕННОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ НА ПРАКТИКЕ … 564 65
ЧАСТЬ IX. ЙОГУРТ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ … 606 69
Введение 76

Медицинское предупреждение 76
Часть I. Долгая жизнь: что мы хотим сохранить 84
Глава 1. Жить дольше — и оставаться собой 85
Глава 2. Кривая старения 97
Глава 3. Наука о долголетии и индустрия обещаний 113
Часть II. Почему мы стареем 125
Глава 4. Теории старения: разные объяснения одного процесса 126
Глава 5. Геном, эпигеном и теломеры 139
Глава 6. Энергия и обслуживание клетки 158
Глава 7. Сигналы роста, гликация и хроническое воспаление 187
Часть III. Как понять, в каком состоянии находится организм 242
Глава 8. От самочувствия к осмысленному обследованию 243
Глава 9. Биологический возраст, генетика и функциональные тесты 278
Глава 10. Выявить заболевание вовремя 314
Часть IV. Повседневная основа качественного долголетия 337
Глава 11. Питание, которое можно поддерживать годами 338
Конец ознакомительного фрагмента. 358

Anti-Age. Качественное долголетие

Елена Анатольевна Богатова

© Елена Анатольевна Богатова, 2026

ISBN 978-5-0071-6620-1
Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero
Елена Богатова

ANTI-AGE. КАЧЕСТВЕННОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

Настольная книга биохакера

Имеются противопоказания. Необходима консультация специалиста.

© Богатова Елена Анатольевна, 2026. Все права защищены. Воспроизведение и распространение книги или её частей допускаются с разрешения правообладателя. При цитировании указываются автор и название книги.

Моей дочери, с которой мы так по-разному понимаем слова «один раз живём»

В твоём возрасте так хочется всё попробовать, многое успеть и получать удовольствие от жизни. Мне хочется, чтобы это желание оставалось с тобой ещё много десятилетий — и чтобы у тебя были здоровье и силы следовать ему.

Я посвящаю тебе эту книгу с любовью и надеждой, что однажды ты увидишь в заботе о себе ещё один способ любить жизнь.

Ведь мы действительно живём один раз. И эту жизнь хочется прожить долго, счастливо и с удовольствием, сохраняя свободу делать то, что любишь.

С любовью, мама.

Содержание

ВВЕДЕНИЕ … 39

медицинское предупреждение … 39
что для меня означает качественное долголетие … 40
рынок обещаний … 40
настольная книга антиэйджера … 40
как пользоваться книгой … 41

ЧАСТЬ I. ДОЛГАЯ ЖИЗНЬ: ЧТО МЫ ХОТИМ СОХРАНИТЬ … 43

Глава 1. Жить дольше — и оставаться собой … 44
не только годы: что именно мы хотим сохранить … 44
что стало лучше? … 45
может ли человек прожить 120 лет? … 45
не просто отсрочить смерть … 45
долголетие начинается не после сорока … 46
я бы ввела основы долголетия в школе … 46
что посеешь, то и пожнёшь — в физиологическом смысле … 46
генетика, эпигенетика и образ жизни: две подружки … 47
пластичность организма … 48
наша внешняя форма … 48
качественное долголетие — это ещё и удовольствие … 48
что важно вынести из этой главы … 49
Глава 2. Кривая старения … 50
почему одной даты начала старения не существует … 50
два одинаковых паспорта — две разные биологии … 51
фасад и «канализация» … 52
мы не стоим на месте: вверх или вниз … 52
смещающаяся точка отсчёта … 53
биологические часы идут вперёд … 53
резерв: почему проблема может долго быть незаметной …

54
один раз живём. Да. Но как мы будем жить дальше? … 55
старение идёт не одной ровной скоростью … 56
что происходит под линией … 56
биологический возраст — полезная идея, но не одна истинная цифра … 57
можно ли развернуть кривую вверх? … 57
что важно вынести из этой главы … 57
Глава 3. Наука о долголетии и индустрия обещаний … 59
идея, механизм и результат — не одно и то же … 59
клетки … 59
животные … 59
исследования у людей тоже бывают разными … 60
анализ улучшился. Стал ли человек здоровее? … 60
почему anti-age легко продавать по биомаркерам … 61
качество жизни, болезнь и продолжительность жизни — разные результаты … 61
статистически значимо ещё не значит важно для человека … 62
относительный и абсолютный риск … 62
доза, форма, путь введения и длительность … 62
эффективность и безопасность — разные вопросы … 62
кто участвовал в исследовании … 63
кто оплатил исследование … 63
мне помогло … 63

отсутствие доказательства не доказывает отсутствие эффекта … 63
механизм не гарантирует клинический эффект … 64
почему в anti-age столько обещаний … 64
что для меня значит доказательный anti-age … 64
что важно вынести из этой главы … 64

ЧАСТЬ II. ПОЧЕМУ МЫ СТАРЕЕМ … 66

Глава 4. Теории старения: разные объяснения одного процесса … 67

два разных вопроса … 67

почему естественный отбор не сделал нас вечными … 67

теория накопления мутаций … 68

антагонистическая плейотропия: полезно сначала, дорого потом … 68

теория одноразовой сомы: куда организм тратит ресурсы … 68

организм просто изнашивается? … 69

повреждения и восстановление … 69

запрограммировано ли старение? … 69

информационная теория старения … 70

можно ли «перезагрузить» возраст клетки? … 70

теории старения и признаки старения — не одно и то же … 71

почему одной теории недостаточно … 71

почему некоторые животные живут намного дольше других … 72

что из этих теорий полезно нам … 72

что важно вынести из этой главы … 73

Глава 5. Геном, эпигеном и теломеры … 74

ДНК, ген, геном — что это значит … 74
генетическая предрасположенность — не готовая судьба … 74
ДНК постоянно повреждается … 75
у клетки есть несколько систем ремонта ДНК … 75
почему повреждение ДНК связано со старением … 75
эпигеном: одна ДНК — разные клетки … 76
эпигенетика и образ жизни — где здесь связь … 76
можно ли передать приобретённые эпигенетические изменения детям … 77
почему эпигеном меняется с возрастом … 77
эпигенетические часы … 79
можно ли уменьшить эпигенетический возраст … 79
теломеры: защитные концы хромосом … 80
теломераза … 80
длина теломер — не точный счётчик оставшихся лет … 81
можно ли сохранить теломеры образом жизни … 81
клетки одного человека с возрастом становятся всё менее одинаковыми … 82
можно ли воздействовать на геном и эпигеном … 82
что важно вынести из этой главы … 83
Глава 6. Энергия и обслуживание клетки … 84
митохондрии — не просто электростанции клетки … 84
почему митохондрии меняются с возрастом … 84
свободные радикалы: почему они не только вредят … 85
окислительный стресс … 85

почему больше антиоксидантов не всегда лучше … 85
гормезис: небольшая нагрузка может сделать систему сильнее … 86
где заканчивается полезная нагрузка … 86
белки тоже повреждаются … 86
что происходит с протеостазом при старении … 87
две основные системы утилизации … 87
лизосома — место переработки … 87
аутофагия: клетка разбирает ненужное на детали … 88
голодание и аутофагия … 88
чем дольше голод, тем больше аутофагия? … 88
физическая нагрузка и аутофагия … 89
митофагия: контроль качества митохондрий … 89
можно ли улучшить митохондрии … 89
что важно вынести из этой главы … 90
углублённый разбор 6.1. Окислительный стресс: перекисное окисление липидов, седина и запах старости … 90
от кислорода до перекиси водорода … 91
почему с железом и медью нужна аккуратность … 92
перекисное окисление липидов — что именно происходит … 94
почему перекись может оказаться опаснее исходного кислорода … 95
ранняя седина — повод обратить внимание на окислительный стресс … 95
запах старости и окисление липидов кожи … 96

окисление жира при похудении — другой процесс … 97
когда нормальное окисление превращается в окислительный стресс … 98
Глава 7. Сигналы роста, гликация и хроническое воспаление … 99
инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 … 99
mTOR — сигнал роста … 100
АМФ-активируемая протеинкиназа — сигнал нехватки энергии … 100
сиртуины … 101
как клетка согласует рост и восстановление … 103
гликация и гликозилирование — разные процессы … 103
как начинается гликация … 104
почему особенно страдают долгоживущие белки … 104
конечные продукты гликации действуют двумя путями … 104
метилглиоксаль, глиоксаль и другие реакционноспособные соединения … 105
продукты гликации поступают и с пищей … 105
как мы видим гликацию в анализах … 106
клеточная сенесценция … 106
что выделяют стареющие клетки … 107
теория inflamm-aging: хроническое возрастное воспаление … 107
жировая ткань тоже участвует в воспалении … 108
истощение стволовых клеток … 108

меняется и общение между клетками … 109
почему эти процессы нужно рассматривать вместе … 109
что зависит от нас … 109
что важно вынести из этой главы … 110
углублённый разбор 7.1. Три фазы детокса: биотрансформация и выведение веществ … 110
фаза I. Химическое превращение вещества … 111
какие цитохромы особенно важны … 111
откуда цитохромы берут энергию для реакции … 112
связь первой фазы с активными формами кислорода … 112
почему первая и вторая фазы должны работать согласованно … 113
ингибирование и индукция ферментов … 113
грейпфрут — пример влияния пищи на ферменты … 113
фаза II. Конъюгация … 114
глюкуронирование … 114
сульфатирование … 115
связывание с глутатионом … 115
ацетилирование … 116
метилирование и COMT … 116
что означает медленный COMT … 117
что можно делать при варианте сниженной активности COMT … 118
конъюгация с аминокислотами … 119
фаза III. Транспорт и фактическое выведение … 119

глюкуронирование, кишечник и β-глюкуронидаза … 120
наглядный пример с лекарством … 121
почему регулярный стул имеет значение … 121
покажем тот же механизм на примере эстрогенов … 121
почему разные люди перерабатывают вещества по-разному … 122
что может показать генетический тест … 122
генетика показывает потенциал, но не всю текущую работу фермента … 123
как связаны обычные анализы печени и фазы детокса … 123
что может менять активность ферментов без изменения генов … 125
какие вещества нужны для работы основных путей … 125
что мы можем сделать на практике … 126
итог … 126

ЧАСТЬ III. КАК ПОНЯТЬ, В КАКОМ СОСТОЯНИИ НАХОДИТСЯ ОРГАНИЗМ … 128

Глава 8. От самочувствия к осмысленному обследованию … 129

жалобы, история здоровья, семейные риски и лекарства … 129

базовое обследование и расширение по клиническому вопросу … 130

кровь, углеводный и липидный обмен, воспаление, печень и почки … 132

железо, витамины, минералы и электролиты … 135

новые пороги ферритина в рекомендациях 2026 года … 136

минералы: что именно стоит проверять … 139

подготовка, методы измерения, референсные интервалы и динамика … 142

когда результат действительно меняет действия … 144

анализы и разбор результатов со мной … 146

что важно вынести из этой главы … 146

Глава 9. Биологический возраст, генетика и функциональные тесты … 147

эпигенетические и другие модели биологического возрас-

та … 147
а что используется в России? … 148
что означают разные оценки возраста … 150
точность, воспроизводимость и интерпретация изменений … 150
наследственный риск и фармакогенетика … 151
метаболомика, органические кислоты, аминокислоты и другие расширенные исследования … 156
состав тела, сила, скорость ходьбы, баланс и выносливость … 160
когнитивные и бытовые возможности; дневник наблюдения … 162
небольшой дневник, который помогает увидеть динамику … 164
что важно вынести из этой главы … 164
Глава 10. Выявить заболевание вовремя … 166
скрининг, диагностика симптомов и наблюдение — разные задачи … 166
сердечно-сосудистое обследование и оценка сосудистого риска … 167
онкологические риски и наследственные синдромы … 169
гастроскопия и колоноскопия: кому, зачем и как интерпретировать результат … 171
МРТ-онкопоиск и другие методы визуализации: возможности, ограничения и случайные находки … 173
индивидуальный календарь обследований и действия по-

сле результата … 175
каркас календаря: отправная точка для обсуждения … 175
что важно вынести из этой главы … 176

ЧАСТЬ IV. ПОВСЕДНЕВНАЯ ОСНОВА КАЧЕСТВЕННОГО ДОЛГОЛЕТИЯ … 178

Глава 11. Питание, которое можно поддерживать годами … 179

энергия, белок, жиры, углеводы, клетчатка и вода … 179

пищевые привычки начинаются в семье … 180

белок … 181

как быстро перевариваются разные белковые продукты … 182

жиры … 183

углеводы … 183

клетчатка … 183

вода … 184

средиземноморская, преимущественно растительная и другие пищевые модели … 184

питание долгожителей: наблюдения и проверяемые выводы … 185

овощи, зелень, бобовые, орехи, ягоды и другие группы продуктов … 186

напитки, соль, алкоголь, способы приготовления и степень переработки … 187

кофе и чай … 188

сладкие напитки … 188
напитки с сахарозаменителями … 188
алкоголь … 189
соль и натрий … 189
способ приготовления … 189
ультрапереработанные продукты … 190
белок, метионин и сигналы роста: как сопоставлять исследования с сохранением мышц … 190
индивидуальная переносимость продуктов: аллергия, непереносимость и тесты на скрытые реакции … 191
лактоза: генетика и фактическая переносимость … 192
тесты на скрытую пищевую непереносимость … 192
что такое пищевые IgG … 192
что показало исследование при синдроме раздражённого кишечника … 193
что я вижу на практике … 193
почему человеку становится легче … 194
элиминация и возвращение продуктов … 194
переносимость, доступность продуктов и сборка собственного рациона … 195
что важно вынести из этой главы … 196
Глава 12. Ограничение питания, fmd и возвращение к обычному рациону … 197
ограничение калорийности и питание в ограниченном временном окне … 197
исследования у животных и людей, включая CALERIE …

199
FMD — диета, имитирующая голодание: происхождение, изученные варианты и цели … 201
результаты для обмена веществ, биомаркеров и клинических состояний … 202
онкологические гипотезы: профилактика и сопровождение лечения как разные вопросы … 203
кому подход может не подойти; переносимость и сохранение тканей … 204
меню, рецепты, вход и выход … 205
пример первого дня … 205
дни 2—5 … 205
вход … 206
выход … 206
как часто проводить FMD … 206
мой вариант FMD … 206
первый день … 206
дни 2—4 … 207
пятый день … 207
что важно вынести из этой главы … 207
Глава 13. Движение, мышцы, кости и суставы … 208
мышцы, сигнальные белки и малоподвижность … 208
саркопения, сила и самостоятельность … 209
силовые нагрузки, аэробная подготовка, баланс и подвижность … 210
сколько силовых тренировок нужно … 210

нужно ли с возрастом поднимать тяжёлые веса … 211
нам нужна не только сила, но и мощность … 211
аэробная подготовка … 212
баланс и подвижность … 213
возвращение к спорту и постепенное увеличение нагрузки … 213
что делать после болезни или длительного перерыва … 214
питание для сохранения мышц; белковые продукты, креатин и аминокислоты … 214
незаменимые аминокислоты и BCAA … 215
креатин … 215
креатин и почки … 216
кости, остеопороз и профилактика падений и переломов … 216
перелом начинается не только с кости … 217
суставы, боль, лечение и реабилитация … 217
нагрузка не должна быть нулевой … 218
лечение боли … 218
как оценивать прогресс по функции, а не только по весам … 219
что важно вынести из этой главы … 219
Глава 14. Сон, стресс, отношения и среда … 221
циркадные ритмы и условия сна … 221
гормональные часы ночи … 221
почему с возрастом сон становится более поверхностным

и фрагментированным … 223
важно не только сколько, но и когда … 223
свет … 224
темнота, температура и шум … 224
бессонница, апноэ, обследование и варианты помощи … 224
бессонница … 224
обструктивное апноэ сна … 225
мелатонин и другие вмешательства: цели и результаты … 227
когда мелатонин принимают — имеет значение … 227
свет тоже является вмешательством … 228
хроническая нагрузка, тревога, депрессия и восстановление … 228
тревога и депрессия … 228
восстановление тоже нужно планировать … 229
медитация, молитва и внутреннее равновесие … 229
социальные связи, близость, обучение и интерес к жизни … 230
близость и сексуальность … 230
продолжать учиться … 230
курение, алкоголь, шум, загрязнение воздуха и другие воздействия среды … 231
курение … 231
алкоголь … 231
воздух … 231

шум … 232
пластик, упаковка и эндокринные дизрапторы … 232
PFAS: стойкие фторированные соединения … 232
бумажный стаканчик тоже может содержать пластик … 233
пластик в тканях человека … 233
пластик в атеросклеротической бляшке … 234
14.1. Неочевидный вред в повседневной жизни … 234
гель-лак и шеллак: последствия повторного химического воздействия … 235
лампа для маникюра: повреждение ДНК и мутации … 235
кератиновое выпрямление волос: воздействие на дыхательные пути и почки … 236
средства для роста ресниц: изменения тканей вокруг глаз … 236
тяжёлые металлы в косметике … 237
ежедневная косметика: состав и пути воздействия … 237
миф: антиперспирант блокирует лимфатические узлы … 239
добавки: последствия избытка витаминов и минералов … 239
«Секретная формула»: неизвестная цена быстрого результата … 240
комки Биша и филлеры: с каким лицом мы придём к зрелому возрасту … 241
бытовые аэрозоли и освежители воздуха: что попадает в

лёгкие … 242
дезодоранты и антиперспиранты: кожа и вдыхание аэрозоля … 243
алюминий и рак молочной железы: почему появилась эта гипотеза … 243
ароматические палочки и озонаторы … 245
системы нагревания табака: отсутствие дыма не означает отсутствие вреда … 245
выхлопные газы: длительное пребывание среди работающих двигателей … 246
бег вдоль магистрали: полезная нагрузка в плохом месте … 247
планирование беременности: воздействие начинается до рождения ребёнка … 247
интимная гигиена: повторное вмешательство в микрофлору … 248
наушники: постепенная потеря слуха … 249
повседневные воздействия и кривая старения … 249
реалистичные изменения повседневного распорядка … 249
что важно вынести из этой главы … 250

ЧАСТЬ V. СОХРАНИТЬ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА … 251

Глава 15. Ожирение и метаболическое здоровье: от причин к лечению … 252

жировая ткань, висцеральный и эктопический жир … 252

подкожный жир … 252

висцеральный жир … 253

эктопический жир … 253

как оценивать количество и распределение жира … 253

жировая ткань и половые гормоны … 254

аппетит, насыщение, инсулинорезистентность и диабет … 254

грелин — гормон голода … 254

лептин — гормон сытости … 254

сигналы насыщения из кишечника … 255

почему после похудения хочется есть больше … 255

инсулинорезистентность … 255

непрерывный мониторинг глюкозы: сенсор на себе и разбор собственного графика … 256

питание, поведение и критерии выбора лечения … 257

сначала определяем цель … 258

когда обсуждается лекарственная терапия … 258

ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1 — и препараты с несколькими мишенями … 259

лираглутид … 259
семаглутид … 260
тирзепатид … 260
амилиновые подходы, комбинации, таблетированные средства и другие классы … 261
амилин … 261
кагрилинтид и CagriSema … 261
элоралинтид … 261
петрелинтид … 262
amycretin — зенагамтид … 262
таблетированные препараты … 262
сравнительный разбор лекарств и исследовательских программ … 263
снижение веса без потери мышц; переносимость и недостаточное питание … 265
похудеть и не состариться внешне … 266
выпадение волос при быстром снижении веса … 267
скорость снижения веса … 267
желудочно-кишечная переносимость … 267
худеть с врачебным сопровождением … 268
поддержание результата, отмена лечения и возврат веса … 268
бариатрическая хирургия и другие варианты помощи … 269
основные операции … 269
когда операцию рассматривают … 270

что известно о долгосрочном результате … 270
после операции начинается длительное наблюдение … 270
эндоскопические методы … 270
как выбирать между питанием, лекарством и операцией … 271
что важно вынести из этой главы … 271
Глава 16. Сердце, сосуды, почки и дыхательная система … 273
давление, липиды, атеросклероз и сосудистая функция … 273
какие значения считать повышенными … 274
почему давление повышается … 274
давление нужно правильно измерять … 275
не только высокое давление: ортостатическое падение … 276
как высокое давление повреждает сосуды … 276
лечение давления … 277
холестерин и атеросклероз … 277
как бляшка превращается в инфаркт … 278
один целевой ЛПНП для всех не существует … 279
ЛПНП — не вся липидограмма … 279
чем снижают ЛПНП … 280
моя позиция по холестерину и статинам … 280
нутрицевтические подходы … 281
что нового с липопротеином (а) … 282

сосудистая функция … 283
сердечная недостаточность и нарушения ритма … 284
натрийуретические пептиды нужно читать в контексте … 284
фракция выброса … 285
лечение сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса … 286
ингибиторы SGLT2 изменили лечение сердечной недостаточности … 286
что меняется при сохранённой фракции выброса … 286
фибрилляция предсердий … 287
что увеличивает риск фибрилляции предсердий … 288
антикоагуляция зависит не от ощущений … 288
фитнес-часы и другие носимые устройства … 288
не каждый перебой — фибрилляция предсердий … 289
почки, фильтрация, белок в моче и лекарственная нагрузка … 289
фильтрация почек и потеря альбумина с мочой … 289
что означает количество альбумина в моче … 290
почки и давление связаны в обе стороны … 290
блокада ренин-ангиотензиновой системы … 291
sGLT2 и защита почек … 291
финеренон … 292
лекарственная нагрузка на почки … 292
дыхательная функция и хронические заболевания лёгких … 293

спирометрия … 294
обструкция и рестрикция — разные нарушения … 294
ХОБЛ … 295
реабилитация при ХОБЛ … 295
сатурация не объясняет причину одышки … 296
кислород нужен не при любой одышке … 296
бронхиальная астма … 296
один сальбутамол больше не считается достаточным лечением … 297
если астма остаётся тяжёлой … 297
профилактика, лечение и контроль клинических исходов … 298
контроль давления … 299
контроль липидов … 299
после инфаркта и инсульта … 299
при сердечной недостаточности … 299
при хронической болезни почек … 300
при заболеваниях лёгких … 300
как учитывать взаимное влияние органов при выборе вмешательств … 300
сердце и почки … 300
кардиоренальная связь — это не только лекарства … 300
калий … 301
НПВП, давление, сердце и почки … 301
лёгкие и сердце … 301
ожирение связывает сразу все системы … 302

лечение должно менять направление кривой целиком … 302
что важно вынести из этой главы … 303
Глава 17. Кишечник, печень и микробиом … 304
пищеварение, усвоение и кишечный барьер … 304
рот … 304
желудок: соляная кислота и пепсин … 304
желудочная кислота — часть защиты организма … 304
нужно ли бояться воды во время еды … 305
как переваривается и усваивается белок … 305
можно есть много белка, но усваивать его хуже … 306
а нужен ли тогда коллаген, если человек ест мясо … 306
что означает усвоение … 307
первое прохождение через печень … 307
кишечно-печёночная циркуляция: почему часть веществ возвращается … 308
пероральный эстрадиол — наглядный пример … 308
тонкий кишечник … 309
кишечный барьер … 309
кишечник и иммунитет … 309
запоры и другие распространённые нарушения … 309
почему запор важен для всей нашей логики … 310
что влияет на стул … 310
микробиом … 310
короткоцепочечные жирные кислоты … 311
что показывает анализ микробиома … 311

пробиотики, пребиотики, постбиотики и метабиотики … 311
пробиотики … 311
конкретный штамм — конкретная задача … 312
пробиотики для женской микробиоты: два способа применения … 312
бактерии нового поколения … 313
бактерия против опухоли и надежда на иммунную память … 314
пребиотики … 314
постбиотики … 315
метабиотики … 315
многокомпонентные синбиотики … 315
йогурт долгожителей … 315
жировая болезнь печени … 315
почему жир накапливается в печени … 316
стеатоз — не единственная проблема … 316
АЛТ может быть нормальной … 316
что действительно помогает … 317
алкоголь и печень … 317
лекарственная терапия … 317
питание и лечение с понятной оценкой результата … 317
что важно вынести из этой главы … 318
Глава 18. Мозг, память и иммунитет … 320
возрастные изменения памяти и признаки заболевания … 320

что может меняться с возрастом … 320
лёгкое когнитивное нарушение и деменция — не одно и то же … 321
какие изменения требуют обследования … 321
внезапная спутанность — это не «резко началась деменция» … 322
«Туман в голове» в перименопаузе … 322
что ещё способно ухудшать память и концентрацию … 323
как обследуют человека с жалобами на память … 323
кровь уже может помогать в диагностике болезни Альцгеймера — но не любой тест … 324
сосудистые и нейродегенеративные процессы … 324
мозг очень чувствителен к состоянию сосудов … 324
болезнь Альцгеймера: амилоид и тау — не одно и то же … 325
амилоид в мозге ещё не равен деменции … 325
смешанная патология — скорее правило, чем исключение … 325
другие нейродегенеративные заболевания … 326
вариант ε4 гена APOE — риск, а не диагноз … 326
профилактика когнитивного снижения и варианты лечения … 326
какую долю случаев деменции потенциально можно отсрочить … 326
самое сильное — не одна «таблетка для мозга», а несколь-

ко работающих направлений одновременно … 327
движение — это вмешательство и для мозга … 327
слух и зрение тоже относятся к профилактике мозга … 327
сон, депрессия и социальная изоляция … 328
что с витаминами, омега-3 и «добавками для памяти» … 328
симптоматические препараты при болезни Альцгеймера … 328
антиамилоидные антитела: впервые мы действительно воздействуем на биологическую мишень … 329
антиамилоидная терапия: отбор пациентов и контроль безопасности … 329
семаглутид: результаты двух исследований … 330
нейровоспаление и системные факторы риска … 330
воспаление в мозге не равно «воспалению вообще» … 330
с-реактивный белок не измеряет воспаление мозга … 330
гематоэнцефалический барьер … 330
почему ожирение, диабет и давление связаны с мозгом … 331
кишечник и мозг: связь реальна, но её легко превратить в маркетинг … 331
иммунное старение, инфекции и вакцинация … 332
иммунитет с возрастом не просто «становится слабее» … 332
почему инфекции с возрастом переносятся тяжелее …

333
возрастной иммунитет отвечает на вакцину хуже — но именно поэтому вакцинация становится важнее … 333
опоясывающий герпес и деменция: очень интересный сигнал … 333
нейропротективные и иммунные вмешательства: что именно изучалось … 334
слово «нейропротектор» само по себе ничего не доказывает … 334
гинкго билоба … 334
пирацетам … 334
церебролизин … 335
антиоксиданты и противовоспалительные препараты … 335
иммунная терапия болезни Альцгеймера уже стала реальностью … 335
что я бы контролировала в реальной жизни … 335
что важно вынести из этой главы … 336
Глава 19. Зрение, слух и здоровье полости рта … 337
возрастные изменения зрения и признаки заболевания … 337
пресбиопия: почему после сорока становится трудно читать вблизи … 338
катаракта: хрусталик становится мутным … 338
глаукома: зрение может ухудшаться незаметно … 338
возрастная макулярная дегенерация: страдает централь-

ное зрение … 339
диабетическая ретинопатия: глаз показывает состояние сосудов … 339
сухой глаз: проблема не всегда в количестве слезы … 340
почему сухой глаз часто усиливается в перименопаузе и менопаузе … 340
лекарства тоже могут сушить глаза … 340
сухие глаза вместе с сухостью во рту … 341
как обследуют сухой глаз … 341
что действительно используют при сухом глазе … 341
когда изменения зрения требуют срочной оценки … 342
слух: потеря начинается раньше, чем человек признаёт проблему … 342
аудиограмма: что именно она показывает … 343
шум повреждает слух независимо от возраста … 343
слуховые аппараты: не ждать, пока человек перестанет общаться … 343
внезапно пропал слух — это не обычное возрастное изменение … 344
шум в ушах … 344
зубы, пародонт, слизистые и слюна … 344
кариес и пародонтит — разные заболевания … 344
слюна — часть защиты зубов и слизистой … 344
сухость во рту и реальное снижение слюноотделения — не одно и то же … 345
пародонтит связан с общим здоровьем … 345

микробиом полости рта … 346
полость рта и мозг … 346
что делать ежедневно … 346
слизистая полости рта: что не стоит долго наблюдать самостоятельно … 347
что важно вынести из этой главы … 347
Глава 20. Кожа, волосы. фасад … 349
эстетика — не только про «полезно для здоровья» … 349
фото- и хроностарение: два процесса, которые накладываются друг на друга … 350
кожный барьер: почему сухость — не только вопрос крема … 350
пигментация: сначала понять, что именно мы осветляем … 351
лицо стареет не только кожей … 351
что происходит с кожей в перименопаузе и менопаузе … 352
быстрое похудение и изменение лица … 352
выпадение волос: сначала определить тип … 353
форм выпадения волос намного больше … 353
телогеновое выпадение: волосы реагируют с задержкой … 354
химиотерапия и выпадение волос … 354
препараты ГПП-1 и выпадение волос … 354
андрогенетическая алопеция у женщин и мужчин … 355
миноксидил … 355

антиандрогенные подходы у женщин … 356
тестостерон и волосы … 356
какие анализы действительно могут быть полезны при выпадении волос … 357
седина … 357
ногти: маленькая структура с большим количеством причин … 358
наружный уход: что действительно имеет смысл … 358
питание и кожа … 359
коллагеновые пептиды: какие формы и количества изучались … 359
биоревитализация: процедура, которую я действительно считаю полезной для состояния кожи … 360
мой практический протокол биоревитализации … 360
косметологические процедуры: сначала определить задачу … 361
ботулинический токсин: не только три классические зоны … 361
ботулинический токсин как профилактика формирования морщин … 362
почему словосочетания «ботулинический токсин» не нужно пугаться … 363
филлеры: восстановление объёма, а не лечение качества кожи … 363
BDDE и другие сшивающие агенты … 363
коллагеностимуляторы: эффект развивается постепенно

… 364
нити: материал имеет значение … 365
лазеры и световые технологии … 365
микроигольчатый радиочастотный метод … 366
фокусированный ультразвук и работа с глубокими слоями … 366
эндолазерные методы … 366
косметические пептиды … 367
плазма, обогащённая тромбоцитами, и фибриновый матрикс: кожа и волосы … 367
полинуклеотиды и полидезоксирибонуклеотиды … 368
экзосомы и внеклеточные везикулы … 368
как выбирать между процедурами … 369
что важно вынести из этой главы … 370

ЧАСТЬ VI. ГОРМОНЫ НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНИ … 372

Глава 21. Щитовидная железа и обмен веществ … 373

как работает система: гипофиз → щитовидная железа → ткани … 373

т4 и Т3 — не одно и то же … 373

дейодиназы: где образуется активный Т3 … 374

реверсивный Т3: что это вообще такое … 374

почему одного ТТГ иногда недостаточно … 374

свободный Т3 и вопрос «оптимума» … 375

симптомы гипотиреоза: почему они не доказывают диагноз … 375

манифестный и субклинический гипотиреоз … 376

центральный гипотиреоз: когда ТТГ может быть нормальным … 376

антитела: что именно они показывают … 376

аутоиммунный тиреоидит: что именно происходит … 377

йод: без него гормоны не синтезируются, но больше — не значит лучше … 377

узлы щитовидной железы: большинство из них доброкачественные … 378

когда нужна сцинтиграфия … 378

когда узел действительно настораживает … 379

тиреотоксикоз и болезнь Грейвса … 379

глазные проявления болезни Грейвса … 380
лечение гипотиреоза: основа — левотироксин … 380
почему левотироксин нужно принимать одинаково … 380
желудок и кишечник влияют на левотироксин … 381
эстрогены и транспорт тиреоидных гормонов … 381
биотин может создать ложную картину тиреотоксикоза … 381
а если на левотироксине ТТГ нормальный, а человеку всё равно плохо? … 382
лиотиронин — это Т3 … 382
комбинация Т4 + Т3: что известно … 382
почему нельзя лечить только свободный Т3 … 383
почему избыток тиреоидных гормонов опасен … 383
низкий Т3 при похудении: не всегда нужно «исправлять» … 383
лечение тиреотоксикоза … 384
что делать с доброкачественным узлом, который мешает … 384
когда пересдавать анализы … 385
практический алгоритм: что смотреть при подозрении на проблему со щитовидной железой … 385
что важно вынести из этой главы … 385
Глава 22. Гормональные изменения у женщин и мужчин: перименопауза, менопауза и андропауза … 387
половые гормоны есть и у женщин, и у мужчин … 387
ГСПГ: общий и свободный тестостерон … 388

эстрогены: перименопауза и менопауза … 388
почему прогестерон нередко меняется раньше, чем эстрадиол окончательно снижается … 389
стадии перименопаузы … 390
почему одного ФСГ недостаточно … 390
не каждая аменорея после сорока — менопауза … 390
что происходит после последней менструации … 390
почему возникают приливы … 391
что ещё меняется при снижении эстрогенного влияния … 391
туман в голове и настроение … 391
генитоуринарный синдром менопаузы … 391
местный и системный эстроген решают разные задачи … 392
эстриол для местной терапии … 392
прастерон — ДГЭА во влагалище … 393
увлажняющие средства и лубриканты … 393
как восстанавливают работу тазового дна … 393
подтекание мочи … 394
когда обсуждают аппаратные процедуры … 394
эстрадиол: путь введения имеет значение … 395
эстроген и ГСПГ … 395
эстроген и щитовидная железа … 395
кому системная менопаузальная гормональная терапия приносит наибольшую пользу … 396
время старта: что показало исследование ELITE … 396

что изменилось в маркировке гормональной терапии в США в 2026 году … 396
венозные тромбозы … 396
молочная железа … 397
если женщина не может или не хочет использовать гормоны … 397
прогестерон … 397
зачем нужен прогестерон вместе с системным эстрогеном … 397
циклическая и непрерывная схема … 398
биоидентичные гормоны и индивидуально изготовленные смеси … 398
метаболиты эстрогенов в суточной моче и многоточечных тестах высушенной мочи … 398
тестостерон … 401
тестостерон у женщины … 402
сексуальное желание формируется прежде всего в мозге … 402
где тестостерон применяется у женщин … 402
как контролируют терапию тестостероном у женщины … 403
андропауза и поздний гипогонадизм … 403
органический и функциональный гипогонадизм … 404
какие симптомы особенно важны у мужчины … 404
как правильно проверять тестостерон у мужчины … 404
что проверить до назначения тестостерона мужчине …

404
эстрадиол нужен мужчине … 404
что показало исследование TRAVERSE … 405
что изменилось в информации FDA о мужском тестостероне … 405
предстательная железа … 405
кости и переломы … 405
анемия и гематокрит … 406
тестостерон и фертильность … 406
пролактин … 406
кортизол … 407
ашваганда: какие именно риски для печени и щитовидной железы … 408
ДГЭА … 409
прегненолон … 410
что делать, если появились гормональные симптомы … 410
что важно вынести из этой главы … 411
22.1. Как гормональные системы взаимодействуют между собой … 411
anti-age подход: гормональные взаимосвязи и клинические исследования … 411
один гормон — несколько уровней действия … 411
внутритканевый метаболизм: гормон может действовать локально … 412
жировая ткань меняет гормональную картину … 413

печень — один из узлов гормональной системы … 413
одно вмешательство может менять несколько гормональных систем … 414
ДГЭА — не слабый тестостерон и не слабый эстроген … 414
гормональная среда и мышечная ткань … 414
три примера, когда связь между системами меняет решение … 415
интегративный подход: собрать причины в одну клиническую картину … 416
время тоже является частью гормональной картины … 416
после заметного изменения массы тела гормональную картину оценивают заново … 417
восполнение дефицита и гормональная оптимизация … 417
как оценивать результат anti-age коррекции … 418
как понять, что коррекция действительно работает … 418
когда гормональную схему нужно пересматривать … 419
срок оценки зависит от процесса … 420
для меня сильный anti-age подход … 420
Глава 23. Гормон роста … 423
как работает система гормона роста … 423
гормон роста и ИФР-1 — одна система, но разные задачи … 424
почему ИФР-1 может быть низким … 424

почему случайный анализ на гормон роста почти бесполезен … 425
кому вообще имеет смысл искать настоящий дефицит … 425
стимуляционные тесты … 426
когда низкого ИФР-1 бывает достаточно … 426
избыток гормона роста: противоположная сторона системы … 426
что происходит с системой гормона роста с возрастом … 427
возрастное снижение системы гормона роста — ИФР-1 … 427
исследование, с которого начался большой интерес к гормону роста как к anti-age инструменту … 428
что показали последующие исследования у здоровых пожилых людей … 428
гормон роста и мышцы … 429
жировая ткань … 429
глюкоза и инсулин: важное противоречие … 429
костная ткань … 430
кожа и соединительная ткань … 430
заместительная терапия при установленном дефиците … 431
важная путаница: МЕ и миллиграммы … 431
как дозируют гормон роста при настоящем дефиците … 431

ежедневный и еженедельный гормон роста … 432
почему дозы для женщин и мужчин могут различаться … 432
что контролируют во время терапии … 432
нежелательные эффекты … 433
гормон роста и онкологический риск … 433
гормон роста и долголетие: парадокс … 433
поэтому ИФР-1 не нужно просто поднимать как можно выше … 434
секретагоги гормона роста … 434
соматропин и секретагог — не одно и то же … 435
что оценивать до вмешательства в систему гормона роста … 435
как понять, что терапия действительно дала результат … 436
когда пересматривать решение … 436
для меня гормон роста в anti-age … 437

ЧАСТЬ VII. ЛЕЧЕНИЕ, ГЕРОПРОТЕКТОРЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ … 438

Глава 24. Витамины, минералы и метаболические добавки … 439

витамин D … 439
витамин A … 440
витамин E … 441
витамин K … 441
витамин C … 442
витамины группы B … 442
b1 — тиамин … 442
b2 — рибофлавин … 442
b3 — ниацин и никотинамид … 443
b5 — пантотеновая кислота … 443
b6 … 443
биотин — B7 … 444
фолат — B9 … 444
b12 … 444
холин … 445
железо: практическое восполнение … 445
ферритин и волосы … 446
кальций … 446

магний … 447
витамин D, K2 и магний: когда биохимию превращают в мифы … 448
цинк и медь … 449
селен … 450
йод … 450
другие минеральные вещества … 450
марганец … 451
калий … 451
хлорид … 451
фосфат … 451
молибден и хром … 451
омега-3 жирные кислоты … 452
инозитол при СПКЯ … 452
красный дрожжевой рис, наттокиназа и серрапептаза: форма, доза и взаимодействия … 453
глутатион, NAC и GlyNAC … 455
пероральный глутатион … 455
n-ацетилцистеин — NAC … 455
глицин отдельно от сочетания GlyNAC … 455
glyNAC … 456
тиоктовая, или альфа-липоевая, кислота … 456
коэнзим Q10 … 456
карнозин … 457
креатин: дополнительные данные для качественного долголетия … 457

пути введения и формы … 459
основные сочетания и интервалы … 459
когда принимать: практическая памятка … 459
как оценивать результат курса … 462
что важно вынести из этой главы … 463
Глава 25. Детоксикация и инфузионная терапия … 464
какие вещества организм преобразует и выводит … 464
биотрансформация, выведение и генетические особенности … 465
как обследуют предполагаемое токсическое воздействие … 466
хелаторы: когда ускоренное выведение становится лечением … 467
когда нужен внутривенный путь … 468
жидкость — тоже часть назначения … 468
почему происхождение препарата имеет значение … 468
NAD+ и современные инфузии в медицине долголетия … 469
NAD+: что происходит после внутривенного введения … 469
сукцинаты: участие в энергетическом обмене и действие препарата … 470
l-карнитин: почему его изучают у пациентов на диализе … 471
коктейль Майерса: почему сравнивают состав, а не назва-

ние … 472
магний и витамины группы В: разные задачи вместо одной капельницы … 473
магний: от восполнения дефицита до лекарственного эффекта … 473
тиамин: когда недостаток витамина нарушает получение энергии … 474
b12 и В6: почему общая буква В не означает общую схему … 474
микроэлементы, аминокислоты и липиды … 475
микроэлементы: фиксированный состав подходит не каждому … 475
аминокислотные растворы и жировые эмульсии … 476
фосфолипиды: не то же самое, что жировая эмульсия … 476
внутривенное железо: результат зависит и от комплекса … 477
метиленовый синий: лекарство, а не безобидный краситель … 478
«Золушка»: витамин С, глутатион и тиоктовая кислота … 479
витамин С: путь введения меняет концентрацию … 479
глутатион: внутриклеточная система и введённый препарат … 480
тиоктовая кислота: что изучено при диабетической полинейропатии … 480

биохимическая связь компонентов и порядок введения … 481
растворители, стабильность и безопасность введения … 481
что нужно знать до начала инфузии … 482
как оценивать результат курса … 483
что важно вынести из этой главы … 483
Глава 26. Препараты и добавки, направленные на механизмы старения … 485
как эти подходы связаны с механизмами старения … 486
skQ1 и MitoQ: антиоксиданты, которые направляют в митохондрии … 487
skQ1: от теории митохондриального старения к глазным каплям … 487
что уже показано у людей … 487
практический вывод по SkQ1 … 488
mitoQ: другой митохондриально-направленный антиоксидант … 488
практический вывод по MitoQ … 489
рапамицин: как изменение сигналов роста связано со старением … 489
что именно подавляет препарат … 489
иммунитет: от ответа на вакцину к частоте инфекций … 490
PEARL: почти год наблюдения за еженедельным приёмом … 490

режим, наблюдение и возможная задача применения … 491
практический вывод … 491
метформин: метаболическая защита и предупреждение диабета … 492
как он действует и почему заинтересовал геронтологов … 492
что уже можно получить: предупреждение диабета … 492
MASTERS: как сочетались метформин и силовые тренировки … 493
MET-PREVENT: проверка уже нарушенной физической функции … 493
DEMFOS: метформин в дополнение к питанию и тренировкам … 494
что проверяет идея TAME и что контролируют при лечении … 494
практический вывод … 495
спермидин: от аутофагии к памяти и иммунному ответу … 495
что такое полиамин и как он связан с обновлением клетки … 495
что дают пищевые и клинические исследования … 495
иммунное старение: в какой группе появился полезный сигнал … 496
практический вывод … 497
уролитин A: качество митохондрий и мышечная выно-

ливость … 497
что показало четырёхмесячное исследование … 498
дополнительные данные: мышечная сила в среднем возрасте … 498
практический вывод … 499
α-Кетоглутарат / кальций АКГ: геротерапия до болезни … 499
почему обычный метаболит стал кандидатом геронауки … 499
ABLE: проверить вмешательство у ещё относительно здоровых людей … 500
что изменил результат ITP 2026 года … 500
практический вывод … 501
таурин: от результатов у животных к конкретной задаче лечения человека … 501
почему таурин стал геропротекторным кандидатом … 501
что изменили данные исследований у людей … 501
какие дозы уже изучались у людей … 502
практический вывод … 502
глицин и GlyNAC: самостоятельный кандидат и субстрат глутатиона … 502
NAD+, NADH и НАДФН: энергия, восстановление и выбор вмешательства … 504
зачем эти вещества нужны человеку … 504
НАДФН: что он помогает синтезировать и восстанавливать … 504

два направления: пополнять NAD+ и понимать причины его расходования … 506
никотинамидрибозид: от повышения NAD+ к проверке ходьбы … 506
NMN: чувствительность мышцы к инсулину у женщин с предиабетом … 507
что выбрать для какой задачи … 508
практический вывод … 508
ресвератрол и полифенолы: от механизма к исследованиям у людей … 509
какие результаты могут иметь практическое значение … 510
практический вывод … 510
сенолитики и сеноморфики: удалить клетку или изменить её поведение … 511
что именно пытаются изменить … 511
дазатиниб и кверцетин: первые исследования у людей … 511
как организуют безопасность сенолитического вмешательства … 513
практический вывод … 513
физетин: растительный кандидат для воздействия на сенесценцию … 513
практический вывод … 514
теломерные продукты: TA-65 и Теломерол … 514
теломеры — структура клетки, TA-65 и Теломерол — на-

звания продуктов … 514
что показало исследование TA-65 … 515
чем отличается готовая комбинация Теломерол … 515
как обсуждать применение и безопасность … 516
практический вывод … 516
ITP: карта веществ, которые действительно увеличивали продолжительность жизни мышей … 516
акарбоза: уменьшение подъёма глюкозы после еды … 517
канаглифлозин: сохранение функции почек при диабете … 518
аспирин: предупреждение повторных сосудистых событий … 519
другие положительные кандидаты ITP и почему повторная проверка важна … 519
17α-эстрадиол и 16α-гидроксиэстрадиол: почему гормональная ветка ITP особенно интересна … 520
рапамицин + акарбоза и рапамицин + метформин: зачем объединяют геропротекторы … 520
лекарства, которые из лечения болезни переходят в геронауку … 521
ингибиторы SGLT2 и агонисты рецепторов ГПП-1 … 521
статины: моя осторожность и их место в геронауке … 522
менопаузальная гормональная терапия … 522
DIM и индол-3-карбинол: ранние геропротекторные кандидаты … 523
микробиом и гликация: возможное применение пробио-

тического комплекса … 523
где может действовать кишечный микроорганизм … 523
что получила российская клиническая работа … 524
какой режим указан для готового продукта … 525
практический вывод … 525
что важно вынести из этой главы … 526
Глава 27. Пептиды в контексте качественного долголетия … 528
что такое пептид и почему одного названия класса недостаточно … 528
секретагоги гормона роста: только то, что важно для пептидной темы … 528
тесаморелин: результат исследования у людей по висцеральному жиру … 529
CJC-1295 и ипаморелин: гормональный ответ и оценка функций … 529
ибутаморен: почему безжировая масса ещё не означает сохранение функции … 530
AOD-9604: исследование снижения массы тела … 530
эпиталон и пептидные биорегуляторы: теломеры как прямая мишень старения … 531
тималин: иммунное старение и inflamm-aging … 531
вилон: эпигенетические изменения и продолжительность жизни животных … 532
митохондриальные пептиды: MOTS-c, Humanin и эламипретид … 532

MOTS-c: переход от механизма к исследованию у людей … 532
humanin: ранний митохондриальный кандидат … 533
эламипретид: митохондриальный пептид уже стал лекарством … 533
fOXO4-DRI: сенолитический пептид с прямой мишенью старения … 533
регенеративные и иммунные пептиды … 534
тимозин α1: результаты клинического исследования при сепсисе … 534
тимозин β4 и TB-500: данные исследований у людей относятся не к одному и тому же продукту … 534
BPC-157: ранний кандидат для восстановления тканей … 534
GHK-Cu: местное применение на коже и системное введение — разные задачи … 535
семакс и Селанк: данные исследований у людей есть, геропротекторная задача другая … 535
бремеланотид: сексуальная функция как часть качественного долголетия … 535
MGF и PEG-MGF: раннее направление сохранения мышц … 536
KPV: противовоспалительный кандидат и inflamm-aging … 536
LL-37: врождённый иммунитет и заживление уже проверялись у людей … 536

DSIP: сон и восстановление — данные исследований у людей есть, но они старые и неоднозначные … 537
доставка, качество и стабильность … 537
карта механизмов старения и пептидных направлений … 538
что важно вынести из этой главы … 538
Глава 28. Регенеративная терапия и восстановление тканей … 540
что именно теряет ткань с возрастом … 540
регенерация, восстановление и омоложение — не одно и то же … 541
что уже подробно разобрано в главе 20 … 541
плазма и клеточная терапия суставов: боль, функция и состояние хряща … 541
собственные фибробласты для восстановления кожи … 542
клеточная терапия: что именно вводят … 543
лароместроцел: клеточная терапия при старческой астении … 544
почему нельзя говорить просто «стволовые клетки омолаживают» … 545
плацентарные препараты: состав, механизмы и клинические задачи … 545
от Филатова к японским плацентарным препаратам … 546
лаеннек: печень, физическая функция и два разных уров-

ня доказательств … 547
мэлсмон: менопаузальные симптомы и функциональное самочувствие … 547
мой практический подход … 548
курасен: эстетическая и мезотерапевтическая линия … 548
j-pla и JBP Plamon … 549
усталость и общее самочувствие: результат для функции … 549
безопасность плацентарных препаратов … 550
клетки, экзосомы и плацентарные гидролизаты: разные биологические продукты … 550
карта механизмов старения и регенеративных направлений … 550
что важно вынести из этой главы … 551
Глава 29. Экспериментальные технологии омоложения … 553
частичное эпигенетическое перепрограммирование … 553
ER-100: частичное перепрограммирование впервые дошло до человека … 554
что будет означать успех перепрограммирования … 554
генные вмешательства и управление клеточными программами … 555
VERVE-102: однократно изменить печень, чтобы надолго снизить ЛПНП … 555

cTX310: ещё одна мишень липидного обмена … 555
сенолитические CAR-T: иммунная система как инструмент удаления стареющих клеток … 556
тимус и восстановление иммунных функций … 556
TRIIM: изменения тимуса и эпигенетического возраста в исследовании у людей … 557
кровь, плазма и обменные процедуры … 557
терапевтический плазмообмен и биологический возраст у людей … 558
плазмообмен и молодая донорская плазма — разные подходы … 558
человеческий аналог гетерохронного обмена: молодая донорская плазма … 558
митохондриальные технологии, фиброз и регенерация органов … 559
трансплантация митохондрий: что именно вводят … 559
сердце: уже есть функциональные результаты исследований у людей … 560
от органа к органу: куда движется технология … 560
фиброз: можно ли вернуть ткани способность к восстановлению … 560
переход от эксперимента к клиническому применению … 561
что уже перешло эту границу в 2026 году … 561
что считать настоящим результатом омоложения … 561
карта механизмов старения: куда направлены экспери-

ментальные технологии … 562
что важно вынести из этой главы … 562

ЧАСТЬ VIII. КАЧЕСТВЕННОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ НА ПРАКТИКЕ … 564

Глава 30. Личная программа долголетия: цели, приоритеты и последовательность действий … 565

от жизненной цели к ближайшим задачам … 565
подготовка к консультации и история здоровья … 566
как врач собирает индивидуальную программу … 567
образец списка назначений … 568
как выбрать первые действия … 568
дополнительные средства и процедуры … 569
работа в паре и соблюдение режима … 569
как оценить результат … 570
первый этап и повторная встреча … 570
что важно вынести из этой главы … 571

Глава 31. Физические методы в программе долголетия … 572

кислородные методы … 572
гипоксические тренировки … 574
тепло и тепловые процедуры … 575
холод и восстановление … 576
криокамеры … 577
красный и ближний инфракрасный свет … 578
электростимуляция мышц … 579
вибрационные платформы … 579

как включать процедуры в программу … 580
Глава 32. Практические инструменты: опросники, измерения и дневники … 581
хронология здоровья перед первой консультацией … 581
пример одной записи … 581
healthtests: готовые и персональные подборки … 581
подготовка к назначенному обследованию … 582
интерактивное продолжение книги … 582
диагностические опросники: что заполнить и как прочитать результат … 583
PHQ-9: симптомы депрессии … 583
GAD-7: симптомы тревоги … 584
WHO-5: психологическое благополучие … 585
сон: бессонница, сонливость и вероятность апноэ … 585
менопаузальные и сексуальные симптомы … 586
как записать результат опросника … 586
диагностический справочник по направлениям профилактики … 586
как выбрать диагностический инструмент … 586
сердечно-сосудистый риск: SCORE2 и SCORE2-OP … 587
долгосрочный риск: PREVENT … 587
риск диабета и проверка углеводного обмена … 588
кости: FRAX … 588
питание: риск недостаточности по MUST … 589
пищевое поведение: когда нужен отдельный опросник …

589
физическая активность: GPAQ и допуск к нагрузке … 590
PAR-Q+: перед началом или увеличением тренировок … 590
сила и мышечная функция: SARC-F и динамометрия … 590
подвижность и равновесие: TUG и четыре положения … 591
комплексная функция ног: SPPB … 591
выносливость: шестиминутная ходьба и нагрузочное тестирование … 592
память и внимание: Mini-Cog, MoCA и сведения близких … 592
доступ к официальным когнитивным бланкам … 593
стресс: PSS-10 … 593
социальные связи и качество жизни … 593
общее качество жизни: RAND-36 … 593
алкоголь: AUDIT-C и полный AUDIT … 594
никотин: зависимость и история употребления … 594
тазовое дно и подтекание мочи: ICIQ … 595
боль и ограничения: Brief Pain Inventory … 595
кишечные симптомы: структурированная оценка … 595
кожа: DLQI и объективная фиксация изменений … 596
слух, зрение и здоровье полости рта … 596
зрение: что проверяет обследование … 596
полость рта: осмотр и исходные сведения … 597

онкологическая профилактика и наследственный риск … 597
молекулярные тесты и «биологический возраст» … 598
тесты, дневники и измерения в домашних условиях … 598
минимальный набор … 598
артериальное давление … 598
масса тела и окружность талии … 599
дневник тренировок и привычной активности … 599
пример записи о силовой тренировке … 599
прыжки как часть привычной активности … 600
дополнительная проба при оценке функции ног … 601
дневник сна … 602
дневник одного симптома … 602
внимание и дневная работоспособность … 602
цикл и сексуальное самочувствие … 603
кожа и волосы … 603
записи при использовании сенсора глюкозы … 604
личная программа и календарь … 604
одна страница личной программы … 604
календарь наблюдения … 604
как хранить результаты … 605
что важно вынести из этой главы … 605

ЧАСТЬ IX. ЙОГУРТ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ … 606

Глава 33. Йогурт долгожителей и выбор культуры … 607

как устроена эта часть книги … 607

что такое пробиотик, пребиотик и ферментированный продукт … 607

как прочитать название штамма … 608

какие штаммы изучали и для каких задач … 608

где встречаются культуры и готовые закваски … 610

другие готовые комплексы: сравнение по составу … 611

что не стоит путать с обычной йогуртовой закваской … 612

зачем выращивать бактерии: пример BB536 … 613

как меняется количество бактерий при длительном выращивании … 613

примеры исследований по продолжительности ферментации … 613

сколько это бактерий в порции? … 615

как понять, когда останавливать ферментацию … 615

кривые роста: три исследования … 615

температура, кислотность и момент наибольшей численности … 616

Глава 34. Какие культуры выбрать для своей задачи

… 618
запоры и вздутие … 618
при редком стуле … 618
при вздутии и боли в животе … 618
настроение, память и сон … 619
женская микробиота: какие штаммы и для чего изучали … 619
как GR-1 и RC-14 выращивали в молоке … 619
йогурт для женской микробиоты: клиническое исследование … 620
эстроболом и обмен эстрогенов … 620
обмен веществ, талия и состояние кожи … 621
кожа и возрастные изменения: что изучали с H61 … 621
мужское здоровье: экспериментальное направление … 621
Глава 35. Какие культуры выращивать вместе, а какие отдельно … 622
проверенные сочетания и варианты раздельного приготовления … 622
температура и время ферментации: ориентиры для выбора культур … 623
как культуры могут подавлять друг друга … 624
Глава 36. Молоко, посуда и оборудование … 626
как выбрать и подготовить молоко … 626
банки, крышки и безопасные материалы … 627
как выбрать йогуртницу и проверить температуру … 628

примеры моделей и их ограничения … 629
нужен ли вакуум … 630
Глава 37. Рецепты йогурта долгожителей … 631
рецепт №1. Три варианта с культурами для женского здоровья (женская микробиота и пищевые культуры) … 631
вариант №1а. Ther-Biotic Women's Formula (женские пробиотические культуры) … 631
вариант №1б. Готовая закваска MyReuteri Complete Starter Culture (длительная ферментация L. reuteri LRDR) … 631
вариант №1в. MyCrispatus Starter (женская микрофлора) … 632
ещё шесть вариантов с конкретными культурами — рецепты №2—7 … 632
рецепт №2. Йогурт с L. reuteri LRDR (капсулы MyReuteri) (пищевой вариант с LRDR) … 632
рецепт №3. Йогурт с L. gasseri BNR17 (исследования окружности талии) … 633
рецепт №4. Йогурт с L. helveticus R0052 и B. longum R0175 (стресс и настроение) … 633
рецепт №5. Йогурт с L. casei Shirota (работа кишечника) … 633
рецепт №6. Йогурт с B. infantis EVC001 (штамм изучали для микробиоты младенцев) … 633
рецепт №7. Йогурт с B. coagulans GBI-30 6086 (пищеварительный комфорт) … 633

российские отдельные закваски «БакЗдрав» — рецепты №8—11 … 633
рецепт №8. Отдельная культура «БакЗдрав» Reuteri (пищевая закваска) … 634
рецепт №9. Отдельная культура «БакЗдрав» Gasseri (пищевая закваска) … 634
рецепт №10. Отдельная культура «БакЗдрав» Rhamnosus (пищевая закваска) … 634
рецепт №11. Отдельная культура «БакЗдрав» Salivarius (пищевая закваска) … 634
рецепт №12. Многокомпонентная «Гармония» (разнообразие кисломолочных культур) … 635
рецепт №13. Классический йогурт по Мерколе (обычный кисломолочный продукт) … 635
рецепты №14—16. Растительные основы … 635
рецепт №14. Кокосовый йогурт Culture Cupboard (растительный вариант) … 635
рецепт №15. Соевый йогурт Culture Cupboard (растительный вариант) … 636
рецепт №16. Миндальный йогурт с агаром (растительный вариант) … 636
приготовление шаг за шагом … 636
охлаждение, хранение и повторная закваска … 636
Глава 38. Пребиотики, пектин и блюда с пищевыми волокнами … 638
пищевые волокна на каждый день … 638

инулин, крахмал, пектин, ФОС и ГОС … 639
пектин: насыщение, стул и обмен веществ … 639
сытость и работа кишечника … 640
холестерин и глюкоза после еды … 640
как выбирать и добавлять пектин … 640
фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды … 641
пять рецептов с пищевыми волокнами … 642
рецепт №17. Чиа-пудинг с ягодами (пищевые волокна и сытость) … 642
рецепт №18. Заправка для салатов и овощей (растительные компоненты и фруктаны) … 642
рецепт №19. Ягодный джем без добавленного сахара (волокна ягод и чиа) … 643
рецепт №20. Овощные крекеры (волокна овощей и семян) … 643
рецепт №21. Домашние трюфели (чернослив, лён и резистентный крахмал) … 643
как сочетать готовые блюда … 644
Глава 39. Порции, частота употребления и оценка результата … 645
пищевая порция и доза микроорганизмов … 645
как часто употреблять и когда менять культуру … 645
как оценивать результат … 646
что фиксировать в дневнике … 646
Глава 40. Ошибки приготовления и собственные варианты … 647

почему йогурт не получился … 647
как понять причину дискомфорта … 648
что можно менять в рецепте … 648
как записать свой вариант … 649
главное, что стоит сохранить … 649
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ … 650
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ … 663
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ … 673

0—9 … 673
a … 673
b … 673
c … 673
d … 673
e … 673
f … 673
g … 674
h … 674
j … 674
k … 674
l … 674
m … 674
n … 674
p … 674
r … 674
s … 675
t … 675
v … 675

w … 675
а … 675
б … 675
в … 676
г … 676
д … 676
ж … 676
з … 676
и … 677
й … 677
к … 677
л … 677
м … 678
н … 678
о … 678
п … 678
р … 679
с … 679
т … 679
у … 680
ф … 680
х … 680
ш … 680
щ … 680
э … 680

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ … 682
КНИГА ПРОДОЛЖАЕТСЯ … 774
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ К КНИГЕ … 774

Введение

Медицинское предупреждение

Книга носит информационно-образовательный характер. Описанные препараты, методы лечения и медицинские вмешательства имеют показания, противопоказания и возможные побочные эффекты. Перед их применением необходима консультация соответствующего специалиста. Сведения из книги не заменяют индивидуальную медицинскую консультацию.

Много лет назад, когда я начинала работать в косметологии, меня стал занимать вопрос: почему сходные процедуры дают настолько разные результаты?

Особенно часто он возникал при работе с методами стимуляции коллагена. Мы выбираем процедуру, рассчитываем параметры, объясняем рекомендации. Но у разных женщин ответ тканей и восстановление отличаются. Мне хотелось понять, что стоит за этими различиями и что ещё я должна знать о человеке, который пришёл ко мне на приём.

Так начался мой путь к изучению качественного долголетия.

Сначала я обратилась к генетике. Изучение наследственных особенностей помогло иначе посмотреть на многие при-

вычные вопросы. Затем возник интерес к эпигенетике — регуляции работы генов, в том числе под влиянием условий жизни. Чем глубже я погружалась в эти темы, тем больше появлялось вопросов о питании, физической активности, гормональных изменениях, сне, стрессе и восстановлении.

Мы по-разному едим, пьём, двигаемся, дышим разным воздухом. У нас различаются привычки, нагрузки, переживания и история здоровья. Один человек регулярно тренируется, другой годами живёт без достаточного движения. Кто-то успевает восстанавливаться, кто-то постоянно недосыпает. За внешне похожими запросами могут стоять очень разные обстоятельства. Мне становилось всё важнее понимать их и учитывать в своей работе.

Постепенно мои вопросы вышли далеко за пределы косметологии. Я погрузилась в антивозрастную медицину, биохакинг и longevity — область исследований и практики, посвящённую долголетию. Несколько лет я плотно изучала эти направления. Когда доступных мне российских материалов перестало хватать для ответов, расширила поиск: обратилась к зарубежным, в том числе американским, исследованиям и образовательным материалам, сопоставляла подходы разных специалистов.

Накопилось много информации, которую захотелось систематизировать и передать дальше. Из этого желания выросла эта книга.

Что для меня означает качественное долголетие

Я хочу жить долго. И мне важно, как будут прожиты эти годы.

Хочется сохранять ясность мышления, силу, подвижность, самостоятельность. Работать, путешествовать, учиться, любить, интересоваться новым. Нравиться себе, чувствовать своё тело, иметь планы и возможность их осуществлять. Быть рядом с близкими и участвовать в их жизни.

Именно поэтому в этой книге мы говорим о качественном долголетии. Внешность, самочувствие, физические возможности, сексуальность и психологическое состояние имеют значение для человека. Объяснить их связи со здоровьем и возрастными изменениями — одна из моих задач.

Наша внешняя форма — оболочка, с которой мы можем работать. Мы можем развивать силу, менять состав тела, улучшать физическую форму и ухаживать за собой. Мне близка активная позиция: понимать доступные возможности и пользоваться ими осознанно.

Я сторонник превентивного и интегративного подхода. Превентивность для меня означает внимание к рискам и своевременные действия. Интегративный подход — стремление видеть взаимосвязи, учитывать состояние человека в целом и сочетать методы с понятным обоснованием. Мне важно знать, какую задачу решает каждое вмешательство и по каким результатам можно судить о его пользе.

Рынок обещаний

Желание сохранить молодость делает нас внимательными

к новым открытиям. Оно же создаёт огромный спрос на продукты и услуги, которым приписывают омолаживающее действие.

Вам предлагают анализы, добавки, препараты, процедуры, программы питания. Обещания звучат убедительно: восстановить, перезапустить, замедлить возраст, вернуть энергию. За ними хочется увидеть содержание. Что именно изучали? У кого? Какой результат получили? Насколько он важен для здоровья и повседневной жизни? Что известно о нежелательных последствиях?

Мне интересны новые идеи и разработки. Я хочу разбираться в них достаточно глубоко, чтобы понимать и возможности, и нерешённые вопросы. Уверенная подача, высокая цена и сложное название сами по себе не дают такого понимания.

Поэтому в книге будут и подходы с накопленным опытом применения, и перспективные направления исследований. Где данные убедительны, мы разберём, на чём основан вывод. Где остаются разногласия — объясним, о чём именно спорят и каких ответов пока не хватает. Мне важно, чтобы вы могли оценивать предложенный вам метод содержательно.

Настольная книга антиэйджера

Я задумала эту книгу как настольную книгу антиэйджера — человека, который хочет понимать возрастные изменения и осознанно работать со своим здоровьем.

Она обращена к женщинам и мужчинам. Часть вопросов будет общей, часть потребует разговора о различиях. Для чтения не нужно заранее знать биохимию: необходимые понятия мы будем объяснять по мере появления, связывая их с тем, что знакомо вам из жизни.

Мне хотелось собрать подробное руководство, в котором тема раскрывается последовательно: что происходит, почему это имеет значение, как это можно оценить и какие действия обсуждаются. Чтобы вам было проще разобраться в противоречивой информации, подготовиться к разговору со специалистом и понимать смысл предлагаемых решений.

Книгу можно читать по порядку, постепенно складывая общую картину, а затем возвращаться к нужным темам. В этом и состоит её практическое назначение: помогать тогда, когда возникает вопрос о здоровье, обследовании, образе жизни или лечении.

Медицина меняется стремительно. В разделах, где особенно быстро меняются препараты, фазы исследований и регуляторный статус, я отдельно указываю дату актуальности данных. Новые исследования и дополнения к темам книги вы найдёте на bogatova-books.ru в разделе «Актуальное».

Я хочу, чтобы собранные здесь знания были полезны вам и вашим близким. Чтобы вы внимательнее относились к себе, поддерживали родителей, бабушек и дедушек, сохраняли совместные занятия и планы. У каждого человека своя история, свои возможности и решения — и помощь начинается

с внимания к ним.

Живите долго, счастливо и качественно.

Как пользоваться книгой

Номер в квадратных скобках соответствует номеру источника в списке источников. Полный список источников вы найдёте в конце книги. При повторном обращении к одной и той же работе её номер сохраняется.

Я много лет учусь и продолжаю учиться по всему миру. Всё, о чём я пишу в этой книге, в первую очередь опирается на мои знания, многолетнее обучение и постоянное глубокое изучение anti-age, longevity, превентивной и интегративной медицины. Меня никогда не устраивали поверхностные ответы на важные для меня вопросы. Мне всегда хотелось понять, как именно работает процесс, почему он происходит, какие механизмы за ним стоят и чем подтверждаются выводы.

Эту книгу не обязательно читать с одинаковой глубиной от первой до последней страницы. Основной текст выстроен последовательно, но некоторые разделы намеренно уходят глубже в биохимию и клеточные процессы.

Если сейчас вам не нужны подробности того, как именно работает конкретный процесс на уровне клеток, ферментов и сигнальных путей, углублённый разбор можно пропустить и вернуться к нему в любое время. Особенно это относится к разделам 6.1 и 7.1.

Возможно, не всё станет понятным сразу. Но если вы

постепенно разберётесь, это понимание останется с вами и дальше поможет легче оценивать действие гормонов, лекарств, питания, воспаления, восстановления и новых anti-age подходов. Это одна из целей книги: не только дать готовый вывод, но и помочь понять, как он устроен.

Для подготовки этой книги дополнительно использовано более тысячи источников: первичные научные исследования, систематические обзоры и метаанализы, клинические рекомендации и международные консенсусы, документы ВОЗ, российских и международных профессиональных обществ и регуляторов, лекции и другие профессиональные материалы. Я сопоставляла разные данные и подходы, чтобы собрать максимально полную и понятную картину.

Если в какую-то тему вам захочется углубиться, переходите к источнику под указанным номером и изучайте с удовольствием.

Сокращения при первом упоминании раскрываются по-русски. Их расшифровки также собраны в конце книги. Там же находится словарь терминов, расположенных по алфавиту. Англоязычные обозначения сопровождаются объяснением, когда появляются в тексте.

Содержание организовано по частям, главам и подглавам. Более мелкие заголовки помогают ориентироваться внутри темы. В электронной версии оглавление позволяет переходить к нужным разделам.

В книге различаются результаты исследований, профес-

сиональные подходы и мои авторские наблюдения. При обсуждении новых методов важно учитывать, на каких данных основаны выводы. Информация помогает понимать варианты обследования и лечения; выбор вмешательств и их сочетаний требует учёта состояния конкретного человека.

В этой книге я упоминаю отдельные торговые названия лекарств и добавок. Я выбрала для разбора продукты, которые считаю особенно интересными и многообещающими для медицины долголетия. Они помогают на конкретных примерах показать состав, биохимические механизмы, результаты исследований и возможные задачи применения. Я ничего здесь не рекламирую: это мой авторский анализ, а не рекомендация выбрать определённого производителя.

Часть I. Долгая жизнь: что мы хотим сохранить

Глава 1. Жить дольше — и оставаться собой

Если бы вам предложили прожить 120 лет — вы бы согласились?

А теперь второй вопрос: как именно вы хотели бы прожить эти 120 лет?

Можно прибавлять годы к календарю, но сама по себе цифра ничего не говорит о качестве этих лет. Мне неинтересна идея долголетия, в которой человек десятилетиями существует, но не может самостоятельно встать, выйти из дома, узнать близких, решить, чего он хочет, или получить от жизни удовольствие. Я хочу говорить о другом долголетии — о жизни, в которой как можно дольше сохраняются тело, разум, самостоятельность, сексуальность, отношения, интерес, планы и способность радоваться.

Работать, путешествовать, учиться, хотеть нового. Ходить, видеть, слышать, помнить, думать и принимать собственные решения. Общаться, любить, заниматься сексом. Нравиться себе. Быть рядом с близкими и полноценно участвовать в их жизни. И просто кайфовать от того, что вы живёте. Вот что я называю качественным долголетием.

Не только годы: что именно мы хотим сохранить

Всемирная организация здравоохранения определяет

здоровое старение через функциональную способность — возможность быть и делать то, что человек считает для себя ценным. Сюда относятся базовые потребности, обучение и принятие решений, мобильность, отношения и участие в жизни общества; среди внутренних возможностей — способность ходить, думать, видеть, слышать и помнить [1].

Мне близка эта логика, но качественная жизнь — это не только способность самостоятельно одеться и приготовить еду. Это желание жить эту жизнь. Удовольствие, интерес, близость, сексуальность, привлекательность для самого себя, возможность строить планы и реализовывать их.

Диагноз и качество жизни — не одно и то же. ВОЗ подчёркивает, что отсутствие всех заболеваний не является обязательным условием здорового старения: хорошо контролируемые состояния могут мало влиять на благополучие и функции [1]. Но в идеале многие болезни лучше вообще не получить. Поэтому одна из главных тем этой книги — профилактика до того, как болезнь стала фактом.

В русскоязычном информационном материале ВОЗ «Старение и здоровье» эта мысль сформулирована через взаимодействие возможностей человека и среды. Одна и та же особенность здоровья по-разному ограничивает жизнь в доступном доме с поддержкой и в среде, где даже выйти на улицу трудно. Поэтому качественное долголетие — это и состояние организма, и условия, позволяющие пользоваться сохранёнными возможностями [2].

Что стало лучше?

На протяжении всей книги я буду задавать один вопрос: что именно изменилось? Лабораторный показатель? Биомаркер? Симптом? Физическая или когнитивная функция? Риск заболевания? Самостоятельность? Качество жизни? Или действительно продолжительность жизни?

Если вмешательство изменило один молекулярный путь, это ещё не означает, что оно продлевает жизнь. Но и ранний биологический сигнал не нужно автоматически обесценивать. Нужно точно понимать, что именно показало исследование.

Может ли человек прожить 120 лет?

Может. Человек уже прожил.

Жанна Луиза Кальман прожила 122 года и 164 дня. Это самый высокий полностью верифицированный возраст человека [3]. Международные исследовательские группы ведут базы супердолгожителей — людей 110 лет и старше [4]. Столетние люди давно стали самостоятельным объектом исследований.

122 года — не доказанный биологический предел человеческого организма. Это максимальная продолжительность жизни, которую удалось надёжно документировать у конкретного человека. Наблюдавшийся максимум и установленный предел — разные вещи.

Я не предлагаю каждому поставить себе магическую цель 122. Я предлагаю увидеть в таких людях демонстрацию воз-

можностей человеческого организма и спросить: что мешает большинству из нас подойти к глубокой старости с сохранёнными возможностями?

Не просто отсрочить смерть

В Проекте изучения генов долголетия (Longevity Genes Project) и Новоанглийском исследовании столетних людей (New England Centenarian Study) у людей с исключительным долголетием ряд распространённых заболеваний начинался позже, чем в более молодых контрольных поколениях: сердечно-сосудистые заболевания, диабет, гипертония, рак и остеопороз [5].

Это подводит к идее сжатия заболеваемости: не растягивать жизнь вместе с десятилетиями болезней, а максимально отодвигать период выраженных заболеваний и зависимости ближе к концу жизни. Именно такая модель соответствует качественному долголетию.

Долгожители неодинаковы. Кто-то долго избегает серьёзных болезней, кто-то живёт много лет с контролируемым диагнозом. Поэтому нас интересует не только возраст, а сочетание продолжительности жизни и сохранённых возможностей.

Долголетие начинается не после сорока

Очень часто человек впервые начинает смотреть на два шага вперёд после сорока или пятидесяти лет — когда уже появились лишний вес, гипертония, нарушения углеводного обмена, проблемы с суставами, гормональные нарушения

или первый серьёзный диагноз.

Здоровье лучше не возвращать. Его лучше сохранять, пока ещё нечего лечить.

В 2025 году ВОЗ выпустила рамочную модель подхода к здоровью на протяжении всей жизни. В ней здоровье рассматривается как траектория, которую формируют биологические, социальные, поведенческие и средовые факторы; раннее детство и подростковый возраст — важные периоды, последствия которых могут проявляться спустя десятилетия [6, 7].

Забота о долголетии начинается не тогда, когда человек впервые покупает добавки или сдаёт расширенный чек-ап. Она начинается с семьи: чем кормят ребёнка, сколько он двигается, как спит, какие привычки считает нормой и понимает ли последствия собственных решений.

Я бы ввела основы долголетия в школе

Я считаю, что основы здоровья и качественного долголетия должны преподаваться детям системно. Как работает тело, зачем ему движение, что делают питание, сон, никотин, алкоголь и хронический стресс, что такое сексуальное и репродуктивное здоровье, почему последствия некоторых решений проявятся через десятилетия.

ВОЗ и ЮНЕСКО развивают концепцию школ, укрепляющих здоровье. Школа рассматривается как площадка для формирования здорового питания, физической активности, психического благополучия и других навыков, влияющих на

здоровье в течение жизни [8, 9, 10]. Систематический обзор образовательных вмешательств показывает, что обучение грамотности в вопросах здоровья способно улучшать знания и часть поведенческих привычек [11].

Я бы добавила и курсы для родителей. Нам не обязательно воспитывать детей точно так же, как воспитывали нас. Меняются продукты, среда, технологии, уровень гиподинамии и наши знания о здоровье. Нормально прийти и узнать то, чего не знали наши родители и бабушки. Это обновление знаний.

В детстве ответственность в значительной степени лежит на взрослых. В молодости она постепенно переходит к самому человеку. К этому моменту он уже должен понимать: то, что я делаю с собой сегодня, формирует часть моих возможностей завтра.

Что посеешь, то и пожнёшь — в физиологическом смысле

Когда сладости, сладкие напитки, фастфуд и ультрапереработанная еда становятся повседневной нормой, речь идёт не только о внешнем виде ребёнка. Избыточная жировая ткань связана с метаболическими, гормональными и репродуктивными последствиями.

В исследовании 1130 мальчиков и юношей в возрасте от рождения до 20 лет ожирение в пубертате сочеталось с более низким тестостероном и меньшими размерами полового члена на сопоставимых стадиях развития; авторы оценили снижение роста длины полового члена примерно в 10% по сравнению с мальчиками нормальной массы тела. Это бы-

ло поперечное исследование разных возрастных групп, а не двадцатилетнее наблюдение за одними и теми же детьми. Оно выявляет связь, но само по себе не устанавливает её причину и не определяет окончательный результат развития у каждого мальчика [12].

У девочек ожирение также связано с метаболическими и репродуктивными проблемами; современные рекомендации отдельно рассматривают оценку синдрома поликистозных яичников у подростков с избыточной массой тела и ожирением [13].

Описывается также поколенческое снижение тестостерона у мужчин, которое не объясняется только возрастом. Среди обсуждаемых факторов — ожирение, гиподинамия, питание, недостаток сна, хронический стресс и эндокринные дизрапторы — вещества, способные нарушать работу гормональной системы [14]. Ожирение, однако, не объясняет весь тренд: в длительном исследовании снижение сохранялось и у части мужчин без набора веса [15].

Есть и пример, не связанный с репродуктивной системой. Движение в детстве помогает формировать физическую подготовленность, мышцы и кости. Взрослый начинает дальнейшую жизнь с уже сложившимися возможностями и привычками. ВОЗ рассматривает пользу физической активности на всём протяжении жизни: её смысл не исчерпывается весом или внешним видом. Это способ создать и затем поддерживать функциональные возможности [16].

Генетика, эпигенетика и образ жизни: две подружки

Мне не близок вопрос «Что важнее — генетика или образ жизни?». Они не противники. Это две подружки, которые всю жизнь разговаривают друг с другом. Эпигенетическая регуляция в этой метафоре — один из языков их разговора, а не третья подружка.

Мы получаем геном при рождении, но организм существует в среде. Питание, физическая активность, сон, стресс, инфекции, лекарства и другие воздействия сопровождают нас годами. Эпигенетическая регуляция — один из механизмов связи среды и активности генов. Генетическую предрасположенность и жизненную траекторию нужно рассматривать вместе.

Исследования столетних людей также описывают долголетие как сложный фенотип — совокупность проявляющихся особенностей организма, в котором взаимодействуют генетические, эпигенетические и средовые факторы [17].

Пластичность организма

Одно из понятий, которое будет проходить через эту книгу, — пластичность. Организм адаптируется к нагрузке и бездействию, к тренировке и детренированности, к избытку и дефициту энергии. Эта способность не бесконечна, но именно она делает профилактику и восстановление возможными.

Представим человека, которому тяжело подниматься по лестнице. Посильная повторяющаяся нагрузка создаёт за-

прос: мышцам нужно лучше справляться с работой. Во время восстановления меняются синтез белков и работа энергетических систем. Если тренировки соответствуют возможностям, а питание и восстановление достаточны, прежняя лестница постепенно требует меньшего усилия. Так выглядит пластичность: воздействие, адаптация, заметное изменение функции. В исследовании с двенадцатинедельными программами тренировок такие изменения изучали у молодых и пожилых людей, сопоставляя физические показатели с анализом мышечной ткани [18].

В больших американских когортах сочетание нескольких низкорисковых факторов образа жизни ассоциировалось с большей продолжительностью жизни [19] и большим числом лет без диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и рака после 50 лет [20]. Это наблюдательные данные, но они показывают, почему ежедневные привычки нельзя считать мелочью.

Наша внешняя форма

Наша внешняя форма — оболочка, с которой мы можем работать. Нагрузка меняет мышцы, питание влияет на состав тела, сон и восстановление — на то, как мы переносим эту работу. Это не готовая форма, однажды выданная нам навсегда. В пределах собственных возможностей мы можем её развивать, поддерживать или постепенно терять достигнутое.

Если состояние здоровья позволяет тренироваться и ме-

нять питание, у человека есть значительные возможности улучшить свою физическую форму. Мышцы отвечают на нагрузку. Выносливость тренируется. Состав тела меняется. Мне не нравится слово «виноват». Здесь другое: человек в значительной степени отвечает за то, что делает с доступными ему возможностями.

Зайдите в спортзал и посмотрите на людей, которые пришли работать над собой. Там есть энергия движения, тела и мотивации — иногда буквально кажется, что там пахнет сексом. Если вы регулярно оказываетесь среди людей, для которых физическая форма — нормальная часть жизни, легче сделать это нормой и для себя.

Качественное долголетие — это ещё и удовольствие

Профилактику легко превратить в бесконечный медицинский проект: анализы, ограничения, контроль, риски. Но если из этой системы исчезает радость жизни, мы потеряли смысл.

Поэтому в книге будут отношения, сексуальность, психологическое состояние, сон, удовольствие от еды и движения, путешествия, интерес к новому, социальные связи, смысл и близость. ВОЗ также рассматривает благополучие и возможность делать то, что человек ценит, как центральную часть здорового старения [1].

Сексуальное здоровье — часть этой картины. ВОЗ определяет его не просто как отсутствие инфекции или дисфункции, а как физическое, эмоциональное, психическое и соци-

альное благополучие, связанное с сексуальностью, включая безопасные и приятные сексуальные отношения [21].

Удовольствие совместимо с заботой о себе и партнёре. Обсудить обследование на инфекции, передаваемые половым путём, договориться о защите и уважать границы друг друга — нормальная часть взрослых отношений. Такой разговор поддерживают и рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC); набор тестов зависит от возраста, анамнеза и сексуальных практик [22, 23]. Ваше здоровье — достаточная причина не соглашаться на секс без той защиты, которую вы считаете необходимой.

Что важно вынести из этой главы

Цель этой книги — не погоня за одной цифрой возраста. Успех — отодвигать заболевания, которые можно предотвратить или отсрочить; вовремя выявлять то, что уже возникло; контролировать диагнозы так, чтобы они как можно меньше забирали функции; сохранять мышцы, мозг, органы чувств, сексуальность и самостоятельность; продолжать хотеть, планировать и получать удовольствие.

Мы не управляем всем. Генетика существует. Случай существует. Болезни существуют. Среда существует. Но между полной предопределённостью и полной властью над телом находится огромное пространство, в котором наши решения действительно имеют значение.

Мне хочется, чтобы после этой главы осталось не ощущение страха перед старением, а другое: у нас есть время и воз-

можности влиять на то, какими мы подойдём к следующим десятилетиям.

Не ждать, пока здоровье придётся возвращать. Сохранять его, пока ещё нечего лечить.

И жить долго не ради цифры. Жить долго, чтобы жить.

Глава 2. Кривая старения

Дополнительный электронный атлас: схема 1.

Мы не можем остановить биологические часы. Но мы можем влиять на то, в каком состоянии встретим следующие годы жизни.

Представьте человеческую жизнь в виде кривой. Сначала мы растём. Организм развивается, созревает, набирает силу, костную и мышечную массу, объём лёгких, когнитивные навыки, репродуктивную зрелость. Условно линия идёт вверх. Потом наступает пик. А дальше начинается возрастная часть траектории — линия разворачивается вниз.

На своей схеме я условно обозначаю вершину как «18 лет?». Именно со знаком вопроса. Не потому, что в восемнадцать человек достигает максимума абсолютно во всём и с девятнадцати начинает стареть. Такого единого возраста не существует. Мне нужна наглядная точка, чтобы показать принцип: рост не продолжается бесконечно, а после периода развития начинается другая часть жизненной кривой.

И вот здесь начинается самое интересное. После пика линия не высечена в камне. У каждого она своя. Более того, она может менять направление и крутизну много раз в течение жизни. На рисунке 2.1 показаны три условные траектории: постепенное снижение, более быстрое снижение и ча-

стичное восстановление функций с последующим более пологим спадом.

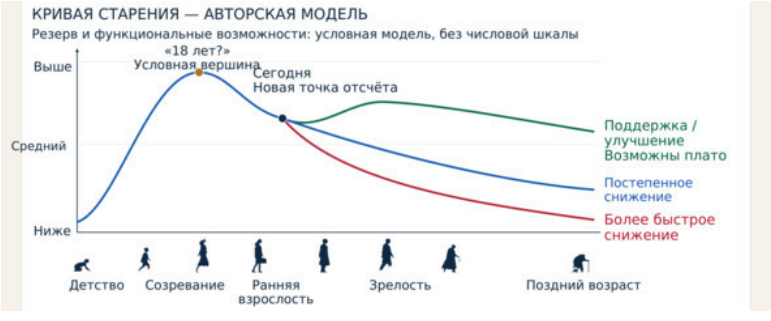

Рисунок 2.1. Кривая старения. Авторская модель: 18 лет? — условная наглядная вершина, а не универсальный возраст пика. После сегодняшней точки дальнейшая траектория может изменяться. Направление и крутизна линии во многом зависят от образа жизни и окружающей среды: сна, питания, движения, отношений и повседневных воздействий. Не всё зависит от нас, но на многое мы можем влиять.

Почему одной даты начала старения не существует

Раньше была популярна фраза: «Старение начинается с 25 лет». Она короткая и удобная, но биология устроена сложнее. В 25 лет старение не нажимает кнопку «старт». К этому возрасту мы уже можем видеть первые признаки процессов, которые начались раньше, причём разные системы организма развиваются и достигают максимума в разное время.

Костная система — хороший пример. Значительная часть костной массы набирается ещё в детстве и подростковом возрасте. В зависимости от пола и участка скелета пик костной массы может приходиться на конец второго или на третье десятилетие жизни. Национальный институт артрита, скелетно-мышечных и кожных заболеваний США указывает, что у большинства людей максимальная костная масса формируется к середине — концу двадцатых лет [24]. Продольные исследования также показывают различия по полу и участкам скелета [25].

Лёгкие имеют свою траекторию. В крупном исследовании жизненных траекторий функции лёгких максимальные значения объёма форсированного выдоха достигались около 20 лет у женщин и 23 лет у мужчин, после чего начиналось снижение [26].

Когнитивные способности тоже не имеют единого пика: одни достигают максимума в конце подросткового периода, другие — в 20—30 лет, некоторые — в 40 лет и позже [27]. Поэтому вершина нашей кривой — не дата рождения плюс фиксированное количество лет. Это собирательный образ максимального резерва.

Кожа тоже не ждёт двадцатипятилетия, чтобы внезапно начать меняться. Хронологическое старение кожи представляет собой накопительный процесс: постепенно меняются коллагеновый матрикс, функции фибробластов, эластические структуры, барьер, пигментация и способность к вос-

становлению [28, 1073]. На него накладывается фотостарение, поэтому у двух людей одного возраста визуальная разница может быть огромной.

Два одинаковых паспорта — две разные биологии

Паспортного возраста недостаточно для описания состояния организма. Два человека могут родиться в один день и через сорок лет оказаться в совершенно разных точках.

Один много лет двигается, сохраняет мышечную массу, спит, следит за давлением и обменом веществ, лечит заболевания, не курит, поддерживает социальную жизнь. Другой десятилетиями живёт с гиподинамией, ожирением, хроническим недосыпом, курением и неконтролируемыми факторами риска. Обоим сорок, но состояние их организма может сильно различаться.

ВОЗ подчёркивает огромную неоднородность старения: некоторые люди в 80 лет сохраняют физические и умственные возможности, сопоставимые с гораздо более молодыми, тогда как другие в том же возрасте нуждаются в значительной помощи [1]. В модели ВОЗ внутренняя способность организма достигает пика в ранней взрослости, а затем в среднем имеет тенденцию снижаться, но индивидуальные траектории сильно различаются и редко бывают идеально гладкими [29].

Фасад и «канализация»

Фаине Раневской приписывают фразу о пластической операции: «Фасад обновишь, а канализация всё равно ста-

рая». Эта формулировка встречается в опубликованных сборниках её афоризмов, хотя с устными афоризмами всегда нужно помнить о сложности безусловной атрибуции [30].

Мне хочется продолжить эту мысль по-своему: фасад мы уже умеем обновлять. Но сегодня мы работаем и с «канализацией».

Современный anti-age для меня не может заканчиваться лицом. Мы можем улучшить кожу, контуры, качество тканей — и это важно. Но параллельно нужно работать с мышцами, костями, метаболизмом, сердечно-сосудистой системой, гормональным здоровьем, сном, мозгом, питанием и другими системами.

В моей практике были пациенты, которые в 42 года на фотографии выглядели лучше, чем они же в 30. Это не означает, что календарь пошёл назад. Мы улучшили конкретный параметр — внешний вид. Точно так же человек, например, в 60 лет после грамотной программы тренировок может стать сильнее, чем он был в 45 или 55. Эти возраста здесь условны: речь не о конкретных рубежах, а о возможности улучшать отдельные показатели в любом возрасте. Метаанализы рандомизированных исследований у людей старше 60 лет показывают, что силовые тренировки способны улучшать силу, мышечную массу и функциональные показатели [31].

Биологические часы идут вперёд, но отдельные характеристики организма способны улучшаться.

Мы не стоим на месте: вверх или вниз

Для моей модели принципиальна ещё одна мысль: организм всё время меняется, но отдельную функцию можно не только улучшать или терять — её можно удерживать на плато. В первой части жизни преобладают рост и созревание. Затем всё заметнее возрастные изменения. Это не означает, что каждый показатель каждую секунду ухудшается: где-то будет стабильность, где-то колебания, где-то улучшение. Поддержание достигнутого тоже может быть результатом нашей работы.

Поэтому вопрос не в том, удастся ли однажды достичь идеального состояния и навсегда в нём остаться. Не удастся. Вопрос в другом: что мы делаем со следующей частью своей кривой?

Если человек в 50 лет начинает системно тренироваться, он может поднять силу, выносливость и функциональный резерв. Если нормализует сон, лечит апноэ, контролирует давление, корректирует питание и дефициты, снижает избыточную массу тела — меняются конкретные факторы, от которых зависит следующая часть траектории. Если, наоборот, прекращает двигаться, набирает висцеральный жир, годами недосыпает, курит, злоупотребляет алкоголем и не контролирует болезни — следующая часть линии может стать круче.

Смещающаяся точка отсчёта

Это главная идея моей кривой.

Допустим, сегодня вы находитесь в точке А. Эта точка — сумма всего, что было до неё: генетики, внутриутробного развития, детства, питания, спорта или его отсутствия, сна, инфекций, заболеваний, гормонального состояния, лекарств, стрессов, окружающей среды и случайностей.

Но точка А — не финал. С сегодняшнего дня она становится новой точкой отсчёта.

Вы начали тренироваться. Через год часть показателей улучшилась. Теперь вы уже в точке Б. И дальнейшая кривая начинается не из прежней точки А, а из Б. Потом произошла операция или болезнь — часть функций снизилась. Возникла точка В. Реабилитация вернула часть утраченного — появилась точка Г. Каждое существенное воздействие способно изменить последующий участок.

Именно поэтому я не воспринимаю кривую старения как одну прямую линию. Это постоянно редактируемый маршрут. Общий ход времени сохраняется, но внутри него мы много раз меняем собственную позицию и скорость движения.

ВОЗ использует похожий принцип при описании жизненных траекторий функциональных возможностей: у одного человека способность снижается постепенно, у другого после события резко падает и затем частично восстанавливается, у третьего долго сохраняется на высоком уровне. При одинаковом возрасте смерти качество прожитых лет может быть совершенно разным [29]. ВОЗ формулирует три понят-

ные задачи: максимально развить внутренние возможности как можно раньше, поддерживать достигнутый пик и минимизировать последующую потерю [6]. Для моей кривой старения эти наблюдения важны: они показывают, насколько различаются возрастные траектории даже при одинаковой продолжительности жизни.

Биологические часы идут вперёд

В косметологии я часто объясняю пациентам одну и ту же вещь. Они спрашивают: «На сколько мне хватит результата?» Или: «Почему процедуру через несколько лет нужно повторять, если она работала?»

Мой ответ начинается с биологических часов.

Здесь «биологические часы» — образ продолжающихся изменений организма. Это не название лабораторного теста и не числовая оценка эпигенетического возраста: такую оценку получают отдельным измерением и расчётом.

Представьте, что сегодня мы сделали процедуру и улучшили качество кожи, контур или положение тканей. Мы получили результат относительно той точки, в которой человек находился сегодня. Но процедура не останавливает время. После неё продолжают меняться кожа, подкожная клетчатка, связочный аппарат, мышцы, кости, сосуды, гормональный фон. Биологические часы идут вперёд.

Поэтому фраза «эффект закончился» часто слишком примитивна. Иногда действительно существует ограниченная продолжительность действия конкретного препарата или

технологии — это зависит от вмешательства. Но в других случаях достигнутый результат стал новой точкой отсчёта, а затем человек продолжил стареть уже из неё.

Если бы мы могли остановить время в день после процедуры, вопрос о повторении выглядел бы иначе. Но время мы остановить не можем. Поэтому интервалы между вмешательствами индивидуальны: они зависят от исходного состояния, метода, возраста, анатомии, образа жизни, гормональных и метаболических факторов, скорости последующих изменений.

Эту модель можно перенести далеко за пределы косметологии. Вы снизили давление — новая точка. Улучшили гликемический контроль — новая точка. Набрали мышечную массу — новая точка. Но ни один успех не выдаёт пожизненную индульгенцию. То, что мы создали сегодня, завтра снова нужно поддерживать в меняющемся организме.

Резерв: почему проблема может долго быть незаметной

Организм умеет компенсировать. Именно поэтому человек может долго чувствовать себя нормально, хотя часть системы уже работает не идеально.

Высокий резерв позволяет выдерживать нагрузку, болезнь, стресс и временные отклонения. С возрастом и при накоплении хронических повреждений этот запас может уменьшаться. Тогда то, что раньше организм компенсировал почти незаметно, начинает проявляться симптомами и функциональными ограничениями.

Резерв — разница между возможностями системы и той нагрузкой, которую она обычно несёт. Два человека могут одинаково спокойно сидеть в кресле, но подъём по лестнице или восстановление после инфекции потребуют от них разного усилия. У одного обычная задача использует небольшую часть доступных возможностей, у другого — почти весь запас.

Поэтому резерв нельзя прочитать в одном нормальном анализе крови. В российских клинических рекомендациях «Старческая астения» снижение резервов рассматривается вместе с уязвимостью к нагрузкам. Для оценки используют не только диагнозы: важны мобильность, сила, питание, когнитивное состояние и самостоятельность. Скорость ходьбы и вставание со стула помогают оценивать функцию, но один неудачный тест ещё не устанавливает диагноз [32].

Для меня это ещё один аргумент в пользу профилактики. Не ждать момента, когда организм перестанет справляться, а искать и корректировать доказанные факторы риска тогда, когда запас ещё есть.

Но профилактика — не бесконечная сдача всех существующих анализов. У профилактических вмешательств должна быть доказанная польза, разумная частота и подходящая группа риска. И важная поправка: профилактика не всегда буквально дешевле лечения в денежном выражении. Экономические обзоры показывают, что часть профилактических мер действительно экономит расходы, многие другие не эко-

номят деньги, но остаются высокоэффективными по соотношению затрат, продолжительности и качества жизни [33].

Точнее говорить так: предупредить предотвратимое заболевание или осложнение часто означает сохранить то, что потом невозможно купить одной таблеткой — время, функцию, независимость и качество жизни.

Один раз живём. Да. Но как мы будем жить дальше?

Есть философия, которую часто используют как оправдание любого риска: «Один раз живём».

Да. Именно один раз. Поэтому мне особенно важно, как мы проживём не только сегодняшний вечер, но и следующие десятилетия.

Сегодня торт вкусный. Сегодня алкоголь расслабляет. Сегодня риск может давать адреналин. Сегодня человеку может казаться, что организм всё выдержал и ничего не произошло. Но последствия могут проявиться не сразу.

Один эпизод не равен хронической болезни. Проблема начинается, когда повторяющиеся решения превращаются в образ жизни или когда разовый риск сам по себе способен закончиться тяжёлой травмой. Метаболические нарушения могут годами оставаться почти бессимптомными. Повышенное давление может не болеть. Компенсаторные возможности позволяют долго не замечать цену накопленных воздействий.

И вот здесь «один раз живём» для меня разворачивается в противоположную сторону. Да, один раз. Значит, стоит ду-

мать не только о том, насколько хорошо мне сегодня, но и о том, какую жизнь я оставляю себе завтра.

Это не призыв отказаться от удовольствия. В первой главе мы уже договорились: качественное долголетие без радости мне неинтересно. Задача — не прожить сто лет в режиме наказания. Задача — получать удовольствие так, чтобы по возможности не оплачивать его потерей здоровья, функции и самостоятельности.

Старение идёт не одной ровной скоростью

Есть данные, что некоторые молекулярные изменения с возрастом происходят нелинейно. В 2024 году работа в журнале Nature Aging на 108 участниках описала выраженные волны изменений около 44 и 60 лет [34]. 15 июля 2026 года редакция журнала Nature Aging опубликовала уведомление: надёжность части методов анализа, использованных для выявления возрастных пиков молекулярных изменений, поставлена под вопрос. Авторы совместно с редакцией проверяют масштаб проблемы и необходимость исправлений. Сомнения в надёжности анализа сами по себе не доказывают ни наличия, ни отсутствия скачкообразных изменений при старении. Они требуют осторожности в интерпретации именно этого исследования и названных возрастных рубежей — около 44 и 60 лет [34].

Это хороший пример того, почему результаты одного исследования нельзя превращать в универсальное правило. Сам тезис о нелинейности старения разумен и поддержива-

ется более широкими наблюдениями: траектории функций неодинаковы, события могут давать ступенчатые падения и восстановление, разные системы достигают пика в разное время. Но превращать 44 и 60 в два универсальных биологических обрыва пока нельзя.

Другой пример — исследование белков плазмы крови более чем у четырёх тысяч людей 18—95 лет. В работе Lehallier и коллег возрастные изменения многих белков также были нелинейными. Это независимое основание обсуждать неодинаковый темп молекулярных изменений, но не расписание обязательных кризисов для каждого человека: популяционная кривая не предсказывает день личного ухудшения [35].

Что происходит под линией

Кривая — удобная модель того, что мы видим на уровне человека. Под ней идут клеточные и молекулярные процессы.

Современная концепция признаков старения включает геномную нестабильность, укорочение теломер, эпигенетические изменения, потерю протеостаза (контроля качества и обновления белков), нарушение макроаутофагии (клеточной переработки белков и крупных внутриклеточных структур), расстройство восприятия питательных сигналов, митохондриальную дисфункцию, клеточное старение, истощение стволовых клеток, изменение межклеточной коммуникации, хроническое воспаление и дисбиоз (нарушение состава и функций микробного сообщества) [36]. Эти процессы

взаимосвязаны. В следующих главах мы будем разбирать их отдельно, но здесь важно понять общий принцип: видимая кривая — итог множества процессов, а не одного «гена старости».

Биологический возраст — полезная идея, но не одна истинная цифра

Если два человека одного паспортного возраста могут находиться в разных точках, естественно возникает желание измерить настоящий биологический возраст. Отсюда появились эпигенетические часы, фенотипические модели, протеомные и другие многомерные оценки.

Идея важная, но сегодня нельзя относиться к результату коммерческого теста как к абсолютной истине. Современные обзоры подчёркивают, что разные часы измеряют разные аспекты биологического старения и не являются взаимозаменяемыми [37]. Для индивидуальных клинических решений у эпигенетических часов пока остаются существенные ограничения: различия результатов для разных тканей, колебания при повторных измерениях, особенности расчётных алгоритмов и недостаточная доказанность клинической полезности [38].

Поэтому если приложение указало ваш биологический возраст как 37 лет, а в паспорте — 49, это интересная информация, но не справка о том, что организм буквально стал двенадцатью годами моложе. Нам важнее динамика проверенных показателей и реальная функция.

Можно ли развернуть кривую вверх?

Да — если мы точно понимаем, что именно разворачиваем.

Нельзя сделать так, чтобы календарный возраст пошёл назад. Нельзя обещать, что весь организм целиком омолодился на десять лет только потому, что улучшился один тест. Но можно в 60 стать сильнее, чем в 55. Можно улучшить аэробную форму, сон, контроль давления, метаболические показатели, состав тела, качество кожи, функциональность. Можно восстановить часть функции после болезни. Можно изменить факторы риска.

Именно поэтому на нашей схеме после точки отсчёта показаны ответвления вверх, более пологая линия и более крутое падение. Это не три типа людей. Это три возможных направления следующего участка жизни.

Точка отсчёта смещается постоянно. Пока мы живы, мы можем влиять на дальнейшую траекторию.

Что важно вынести из этой главы

Сначала мы растём. Потом достигаем множества разных пиков. Затем возрастные процессы постепенно начинают брать своё. Но скорость старения, резерв, функциональность и качество последующих лет у людей сильно различаются.

Мы не можем остановить биологические часы. Но можем работать с той точкой, в которой находимся сегодня.

Иногда задача — подняться выше. Иногда — удержать достигнутое. Иногда — сделать падение максимально пологим.

Иногда — восстановиться после провала. А иногда — вовремя понять, что сегодняшнее удовольствие или бездействие меняет точку, из которой завтра продолжится наша кривая.

Именно поэтому забота о долголетии начинается не в старости. Она начинается задолго до того, как человек впервые замечает возраст в зеркале или получает диагноз.

Сегодняшняя точка — это результат вчерашней жизни. Завтрашняя — в том числе результат того, что мы сделаем сегодня.

Глава 3. Наука о долголетии и индустрия обещаний

В anti-age между интересной идеей и доказанным результатом иногда лежат годы исследований. А продавать идею начинают раньше.

В этой книге будут методы с сильной доказательной базой и направления, которые только изучаются. Будут перспективные молекулы, препараты, добавки и технологии. Важно понимать, что уже доказано у людей, а что пока остаётся гипотезой или предварительным результатом.

Задача этой главы — научить отличать реальный anti-age эффект от красивого обещания.

Идея, механизм и результат — не одно и то же

Нашли механизм старения и научились на него воздействовать — это ещё не значит, что человек станет здоровее или проживёт дольше.

Клеточные исследования помогают изучить механизм действия. Исследования на животных показывают действие вмешательства на целый организм в выбранной модели, а исследования у людей — изменения здоровья и функций человека. При этом результатом у людей может быть изменение вещества в крови, биомаркера, симптома, физической функции, риска болезни, осложнений, качества жизни или

смертности. Ошибка начинается, когда один уровень выдают за другой.

Клетки

Исследования на клетках помогают разбирать митохондрии, аутофагию, воспалительные сигналы, экспрессию генов, клеточную сенесценцию и другие процессы.

Но клетка в чашке находится в искусственной среде. У неё нет печени, почек, кишечника, нервной и эндокринной систем. Иногда эффект получают при концентрации вещества, которую невозможно или небезопасно создать у человека.

Поэтому «омолаживает клетки» не равно «омолаживает человека».

Животные

Исследования на животных дали огромный объём знаний о старении. На разных моделях изучались mTOR — белок-киназа, входящая в комплексы, регулирующие клеточный рост и синтез белка, AMPK — фермент, реагирующий на энергетический дефицит клетки, инсулиноподобный фактор роста-1, аутофагия, ограничение калорийности, сенолитические подходы и другие направления.

Но перенос результата на человека требует отдельной проверки. Проблема переноса доклинических результатов в клинику хорошо известна. Среди причин — различия моделей и человека, небольшие выборки, недостаточная рандомизация и ослепление, слабая воспроизводимость и преимущественная публикация положительных результатов [39].

Если результат показан у мышей, я так и буду писать. Это не обесценивает исследование. Это показывает, на каком этапе находятся данные.

Исследования у людей тоже бывают разными

Наблюдательное исследование показывает связь, но не всегда доказывает причинность. Люди могут одновременно отличаться по питанию, движению, доходу, образованию, доступу к медицине и другим факторам.

Рандомизированное контролируемое исследование лучше отвечает на вопрос о причинном эффекте. Но важны размер выборки, длительность, участники, контрольная группа, выбывание, заранее заявленные результаты, по которым оценивают действие вмешательства, и способ анализа данных.

Рандомизация означает случайное распределение участников по группам. Она уменьшает вероятность, что одну группу заранее составили более здоровые или мотивированные люди. Контроль показывает, что происходило бы без исследуемого вмешательства или на фоне обычного лечения. Ослепление означает, что участникам и/или специалистам, оценивающим результат, не сообщают, кому какое лечение назначено. Это снижает влияние ожиданий. А выбывание важно потому, что среди ушедших могли оказаться именно те, кому стало хуже: анализ только оставшихся способен нарисовать слишком благоприятную картину.

Систематический обзор и метаанализ объединяют исследования, но не исправляют недостатки исходных работ. По-

этому утверждение «метаанализ всегда показывает истину» ошибочно: достоверность его выводов зависит в том числе от качества исследований, вошедших в анализ.

Анализ улучшился. Стал ли человек здоровее?

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) разделяет биомаркер и клинический результат. Клинический результат показывает, чувствует ли человек себя лучше, лучше ли функционирует или живёт ли дольше. Суррогатная конечная точка заменяет прямой результат и должна предсказывать клиническую пользу [40, 41].

Снизить маркер воспаления — не то же самое, что доказать снижение риска инфаркта. Изменить эпигенетические часы — не то же самое, что доказать продление жизни. Поднять уровень вещества в крови — не то же самое, что улучшить функцию органа.

При этом биомаркеры могут иметь высокую клиническую ценность. Вопрос в том, подтверждён ли конкретный маркер для конкретного вывода.

Положительный пример — холестерин липопротеинов низкой плотности, или ХС ЛНП. Российские национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике связывают его снижение с предупреждением сердечно-сосудистых осложнений; целевой уровень выбирают с учётом исходного риска. Здесь есть цепочка от показателя к клиническим событиям и к решению о лечении. Но даже такой полезный

показатель не даёт права по одному результату назвать весь организм моложе [42].

Почему anti-age легко продавать по биомаркерам

Чтобы доказать увеличение продолжительности жизни у людей, нужны годы и большие исследования. Измерить биомаркер через несколько недель или месяцев проще.

В августе 2026 года журнал Nature Medicine отметил, что потенциальных мишеней старения много, но данных о клинической пользе anti-age вмешательств у людей значительно меньше. В качестве примера приведён NAD^+ — окисленное состояние никотинамидадениндинуклеотида, кофермента клеточного обмена: доклинические результаты сделали направление популярным, но клинические исследования пока не показали сильного модифицирующего болезнь эффекта у людей [43].

Это не значит, что перспективное направление нужно отбросить. Перспективность и доказанная клиническая польза — разные стадии.

Качество жизни, болезнь и продолжительность жизни — разные результаты

Вмешательство может быть полезным, даже если не доказано, что оно добавляет годы жизни. Уменьшение боли, возвращение сексуальной функции, улучшение сна, силы, мобильности или способности работать — реальная клиническая польза.

Но её нужно называть своим именем. Улучшился сон —

пишем про сон. Уменьшились переломы — про переломы. Выросла сила — про силу. Снизилась смертность — тогда говорим о смертности.

Здесь возникает закономерный вопрос: где же в таких исследованиях само долголетие? Чтобы доказать, что вмешательство в среднем возрасте действительно помогает человеку дожить до 100—120 лет, пришлось бы наблюдать людей десятилетиями. Поэтому геронаука часто использует более близкие и измеримые результаты: инфаркты и инсульты, диабет, функцию почек, переломы, мышечную силу, скорость ходьбы, когнитивную функцию, самостоятельность и качество жизни. Они не гарантируют конкретному человеку дополнительное число лет, но показывают, насколько хорошо сохраняется организм по дороге к этим годам. В объединённом анализе 34 485 людей 65 лет и старше более высокая скорость ходьбы была связана с большей выживаемостью на последующем наблюдении [904].

В каком-то смысле мы и правда ведём это очень длинное наблюдение на себе: год за годом смотрим, сохраняются ли сила, движение, сон, обмен веществ, работа органов, ясность мышления, самостоятельность и удовольствие от жизни. Именно это я называю качественным долголетием: не ждать одного анализа, который объявит нас моложе, а последовательно улучшать следующую точку на собственной кривой старения.

Статистически значимо ещё не значит важно для челове-

ка

При большой выборке статистически значимой может стать небольшая разница. Небольшое исследование, наоборот, может не достичь статистической значимости даже при интересном эффекте.

Поэтому нужно смотреть на размер эффекта, доверительный интервал, исходный риск, абсолютное изменение и клиническую значимость. По возможности я буду приводить абсолютные изменения рядом с относительными и объяснять, что они означают для человека.

Допустим, в учебном примере участники стали проходить за шесть минут в среднем на 2 метра больше. В очень большой выборке такое различие может оказаться статистически значимым, но человек его почти не почувствует. Доверительный интервал показывает диапазон значений эффекта, совместимых с данными при выбранной статистической модели: узкий интервал даёт более точную оценку, широкий оставляет больше неопределённости. Нам нужны не только слова «статистически значимо», но и размер изменения, его точность, длительность и значение для повседневной жизни.

Относительный и абсолютный риск

Фраза «риск снизился на 50%» может означать разное. Возьмём условный одинаковый срок наблюдения — пять лет. Снижение риска с 2% до 1% — это 50% относительно, но 1 процентный пункт абсолютно: примерно на одно событие меньше на каждые сто человек. Снижение с 40% до 20%

— тоже 50% относительно, но уже 20 процентных пунктов: примерно на двадцать событий меньше на сто человек за те же пять лет. Это учебные числа, а не результат конкретного препарата.

В обоих примерах относительное снижение риска одинаковое — 50%, а абсолютное различается: на 1 и на 20 процентных пунктов. Без исходного риска сравнение неполно.

Доза, форма, путь введения и длительность

Результат нельзя переносить с одного вмешательства на другое только потому, что название вещества совпадает.

Доза, путь введения, форма вещества, длительность, возраст и состояние участников имеют значение. Результат внутривенного введения нельзя автоматически переносить на капсулу. Результат фармакологической дозы — на количество вещества в пище. Результат у людей с дефицитом — на людей с нормальным уровнем. Результат трёх месяцев — на пожизненный приём.

Эффективность и безопасность — разные вопросы

Если вмешательство улучшило показатель, это ещё не означает, что польза превышает риск. Нужно учитывать нежелательные явления, противопоказания, взаимодействия, дозозависимые эффекты и длительность наблюдения.

Для программ долголетия это особенно важно: некоторые вмешательства предполагают длительное применение у относительно здорового человека.

Кто участвовал в исследовании

Результат нельзя автоматически переносить на всех. Исследование могло проводиться только у мужчин, женщин после менопаузы, людей с ожирением, диабетом, дефицитом конкретного вещества или определённым генетическим вариантом.

Если в исследовании участвовали, например, только мужчины среднего возраста, его результат нельзя автоматически распространять на женщин или людей старшего возраста.

Кто оплатил исследование

Финансирование производителем само по себе не делает исследование плохим. Многие крупные клинические испытания невозможно провести без индустрии.

Но источник финансирования и связи авторов нужно знать. Международный комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) требует раскрывать финансовые и нефинансовые связи, источники поддержки и роль спонсора в планировании исследования, сборе данных, анализе и публикации [44].

Я предлагаю смотреть, как именно организовали исследование: кого включили, с чем сравнивали результаты, какие показатели измеряли и был ли план зарегистрирован заранее. Также важно знать, имели ли авторы доступ ко всем данным, опубликованы ли результаты полностью и проверялись ли выводы другими исследователями.

Мне помогло

Личный опыт важен для человека, которому стало лучше.

Его не нужно обесценивать. Но один успешный случай не позволяет установить причину.

Симптом мог пройти сам. Одновременно могли измениться питание, сон или лекарства. Мог сработать эффект ожидания. Или действительно помогло вмешательство. Клинический случай может стать поводом для гипотезы. Для оценки среднего эффекта нужны данные на группе людей.

Отсутствие доказательства не доказывает отсутствие эффекта

Если качественных исследований нет, мы не можем сказать, что вмешательство точно не работает. Но и сказать, что оно работает, тоже не можем.

Иногда исследования ещё не проведены, слишком малы или вопрос трудно изучить. Поэтому новое направление не нужно автоматически обесценивать. Уровень уверенности должен соответствовать данным.

Механизм не гарантирует клинический эффект

Хороший пример — бета-каротин. Его антиоксидантные свойства давали понятное основание предполагать защитный эффект. Но в исследовании ATBC с участием более 29 тысяч курящих мужчин частота рака лёгкого в группах, получавших бета-каротин, оказалась выше примерно на 18%, а не ниже [45].

Ошибка была бы не в изучении интересного механизма, а в назначении добавки на основании одного этого механизма. Клинический эксперимент проверяет весь результат вмеша-

тельства в живом организме, включая эффекты, которых исходная схема не учитывала.

Почему в anti-age столько обещаний

Представим рекламное обещание: «Поднимает уровень NAD^+, поэтому возвращает молодость». В первой половине фразы может стоять измеримый лабораторный результат. Во второй уже появляется обещание для всего человека. Между ними пропущено главное: улучшились ли самочувствие, функции или течение заболевания и с чем сравнивали результат?

Я предлагаю читать такое обещание по шагам. Что дали участникам? Кому именно? Что измерили до и после? Была ли сопоставимая контрольная группа? Сохранился ли эффект? Какие были нежелательные явления? Если на эти вопросы отвечают, у нас появляется материал для решения. Если вместо ответа снова показывают красивую молекулу, обещание пока остаётся обещанием.

Что для меня значит доказательный anti-age

Доказательный подход не означает запретить всё новое до появления идеального исследования. И не означает верить всему новому, потому что механизм выглядит убедительно.

Для меня это способность одновременно держать две мысли: это интересно и мы пока не знаем окончательного ответа.

Если доказательства сильные — говорим уверенно. Если данные предварительные — говорим об этом. Если есть

только клетки или животные — не превращаем их в доказательство омоложения человека. Если клинический опыт интересен — сохраняем его и проверяем.

Так можно обсуждать и хорошо доказанные методы, и новейшие направления медицины долголетия без двух крайностей: без слепого отрицания нового и без продажи надежды как установленного факта.

Что важно вынести из этой главы

Убедительный механизм ещё не равен доказанной пользе для человека: результат нужно проверять в клинических исследованиях.

Важно различать биомаркер, суррогатный показатель и клинически значимый исход — самочувствие, функцию, заболевание, госпитализацию или смертность.

Статистическая значимость не показывает автоматически, насколько эффект важен для конкретного человека; нужны размер эффекта, абсолютный риск и ограничения исследования.

Новые anti-age идеи можно обсуждать без двух крайностей: не отвергать перспективное заранее и не выдавать предварительные данные за доказанный результат.

Часть II. Почему мы стареем

Глава 4. Теории старения: разные объяснения одного процесса

Почему мы вообще стареем?

На первый взгляд ответ кажется очевидным: организм изнашивается. Но этого недостаточно. Живой организм постоянно ремонтирует себя. ДНК восстанавливается, белки обновляются, клетки заменяются, ткани перестраиваются. Если ремонт существует, почему со временем он перестаёт полностью компенсировать повреждения?

Другой простой ответ — «так запрограммировано». Но генетические программы действительно управляют развитием, обменом веществ и восстановлением. Из этого не следует, что существует единая программа, задача которой — состарить человека.

У старения нет одной общепринятой причины. Одни теории отвечают, почему эволюция не сделала нас нестареющими. Другие — что именно меняется в клетках и тканях. Третьи пытаются найти общий процесс, связывающий эти изменения.

Два разных вопроса

«Почему возникло старение?» и «Как стареет организм?» — разные вопросы.

Эволюционные теории объясняют, почему естественный

отбор допускает возрастное ухудшение. Молекулярные механизмы показывают, что происходит внутри клетки: повреждения ДНК, изменения эпигенома, нарушение работы митохондрий, потеря контроля качества белков, клеточная сенесценция и другие процессы.

Эти уровни дополняют друг друга.

Почему естественный отбор не сделал нас вечными

Одна из основ эволюционной геронтологии — ослабление силы естественного отбора с возрастом. Для эволюции особенно важны признаки, которые помогают дожить до репродуктивного возраста и оставить потомство. Влияние отбора на то, что происходит намного позже, слабее [46, 47, 48].

Это не означает, что после рождения детей организм становится ненужным. У человека длительная забота о потомстве, помощь родственникам и социальная жизнь усложняют простую схему. Но поздние вредные эффекты могут хуже удаляться естественным отбором, чем эффекты, которые мешают выживанию и размножению в молодости.

Теория накопления мутаций

Питер Медавар предложил идею, которую позже назвали теорией накопления мутаций. Если генетический вариант наносит вред рано, естественный отбор активно уменьшает его распространение. Если вред проявляется только поздно, давление отбора слабее. Такие варианты могут сохраняться в популяции [46, 47].

Эта теория не говорит, что старение вызвано одной мута-

цией. Она объясняет, почему генетические эффекты, ухудшающие состояние поздно, могли не исчезнуть в ходе эволюции.

Здесь речь о наследуемых вариантах, сохраняющихся в популяции из поколения в поколение. Это не то же самое, что соматические мутации, которые постепенно возникают в клетках одного человека. Одинаковое слово «накопление» описывает два разных масштаба — эволюционный и индивидуальный.

Антагонистическая плейотропия: полезно сначала, дорого потом

Джордж Уильямс предложил другое объяснение. Один и тот же генетический механизм может давать преимущество в молодости и отрицательный эффект позже. Если ранняя польза повышает вероятность выживания и размножения, естественный отбор может сохранять такой вариант, несмотря на позднюю цену [46, 47, 48].

Это называется антагонистической плейотропией.

Биология не оптимизировала организм на максимальную продолжительность жизни. То, что полезно для роста, развития и репродукции, не всегда оптимально для жизни до 100—120 лет.

Самый понятный пример — сигналы роста и питания. Путь mTOR и связанные с ним сигналы инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 необходимы для развития тканей, синтеза белка и репродуктивной функции. Однако дли-

тельная избыточная активность отдельных звеньев этих путей может поддерживать рост клетки, не соответствующий её текущим потребностям, и ослаблять удаление повреждённых компонентов. Поэтому их изучают как участников возрастных изменений [49, 50, 51, 52]. Задача не в том, чтобы противопоставить рост восстановлению: для ремонта ткани тоже нужно строить новые белки. Важна согласованность синтеза, контроля качества и утилизации.

Теория одноразовой сомы: куда организм тратит ресурсы

Томас Кирквуд развил идею распределения ограниченных ресурсов между размножением и обслуживанием тела. Её называют теорией одноразовой сомы. Сома здесь — тело, не половые клетки.

Смысл не в том, что организм сознательно решает перестать себя ремонтировать. Речь об эволюционном компромиссе. Энергия и ресурсы нужны для роста, иммунитета, размножения, движения, поддержания температуры, восстановления тканей и других задач.

Если уровень ремонта достаточен, чтобы организм обычно доживал до размножения и оставлял потомство, эволюции не обязательно доводить систему до бессрочного идеального обслуживания.

Современные работы пытаются связать эту теорию с физиологией и классическими генетическими теориями. Распределение ресурсов при этом не сводится к формуле «меньше размножения — дольше жизнь» [48, 53].

Организм просто изнашивается?

Частично — да, но слово «изнашивается» слишком грубое.

В организме постоянно возникают повреждения. ДНК получает разрывы и химические изменения. Белки повреждаются и неправильно сворачиваются. Меняются митохондрии и межклеточная коммуникация. Накапливаются стареющие клетки. Одновременно работают системы ремонта и удаления повреждённых компонентов.

Старение можно рассматривать как постепенное нарушение равновесия: повреждения и ошибки возникают быстрее или устраняются хуже, а системы восстановления сами со временем меняются. Но одной поломки, объясняющей всё, пока не найдено.

Повреждения и восстановление

Теории повреждений включают накопление повреждений ДНК, окислительный стресс, ошибки белков и другие нарушения.

Сегодня свободные радикалы уже нельзя описывать только как яд, который нужно полностью нейтрализовать. Активные формы кислорода участвуют и в нормальной клеточной сигнализации. Умеренный стресс способен запускать защитные реакции.

Поэтому схема «окисление старит — чем больше антиоксидантов, тем лучше» неверна.

Представим участок кожи после ультрафиолетового воз-

действия. В ДНК возникают повреждения, клетка распознаёт их и запускает ремонт. Если ремонт выполнен правильно, повреждение не обязано оставить мутацию. Если система ошиблась или повреждений оказалось слишком много, возможны закреплённые изменения, остановка деления или гибель клетки. Так старение связано не просто с количеством воздействий, а с соотношением повреждения, ремонта и дальнейшей судьбы клеток [54, 55].

Запрограммировано ли старение?

Идея программы старения привлекательна. Мы запрограммированно растём, проходим половое созревание, меняем гормональные системы. Поэтому легко представить и программу старения.

Но классическая эволюционная позиция относится к идее специально отобранной программы смерти или старения критически. Для большинства организмов трудно показать, почему естественный отбор должен был создать программу, которая целенаправленно ухудшает состояние особи после определённого возраста [56].

При этом гены и сигнальные пути явно влияют на скорость старения и продолжительность жизни. Генетически регулируемый процесс не обязательно является программой, созданной именно для старения.

Есть промежуточная идея: программы роста и развития, полезные в молодости, могут продолжать работать позже, когда прежняя активность уже становится невыгодной. Такой

подход называют квазипрограммой или продолжением программы развития [57].

Например, сигналы, обеспечивающие увеличение клетки во время роста, могут продолжать поддерживать её чрезмерное увеличение и секреторную активность после того, как прежняя потребность исчезла. В модели квазипрограммы вред возникает из-за неподходящей длительности или силы полезного процесса. Это объяснение не делает любой рост вредным и не означает, что все ткани должны постоянно подавлять mTOR [57].

Поэтому вопрос «Запрограммировано ли старение?» требует уточнения: что именно мы называем программой.

Информационная теория старения

Отдельное современное направление связано с потерей эпигенетической информации.

ДНК можно условно сравнить с текстом, а эпигенетическую систему — с инструкцией, какие части этого текста читать в конкретной клетке. Клетка кожи и нейрон имеют почти одинаковую ДНК, но используют разные наборы генов. Клетке важно сохранять свою идентичность.

Дэвид Синклер и его коллеги предложили информационную теорию старения: повреждения ДНК и последующий ремонт могут нарушать эпигенетическую организацию клетки. В работе 2023 года на мышах исследователи искусственно вызвали изменения эпигенома без создания мутаций в последовательности ДНК. У животных появились молекуляр-

ные и физиологические признаки старения. Частичное эпигенетическое перепрограммирование с помощью трёх факторов OSK — Oct4, Sox2 и Klf4 — позволило обратить часть этих изменений [58].

Это сильный и интересный эксперимент. Но он не доказывает, что потеря эпигенетической информации — единственная или главная причина старения человека.

В 2024 году в Cell была опубликована критика: её авторы считают, что информационная теория не была полноценно проверена этим экспериментом. Авторы исходной работы ответили и защитили свою интерпретацию [59, 60].

Поэтому информационная теория — важная гипотеза с экспериментальной поддержкой, а не окончательное объяснение всего старения.

Можно ли «перезагрузить» возраст клетки?

Работы по частичному перепрограммированию интересны тем, что показывают: часть возрастных клеточных состояний потенциально обратима.

Факторы Яманаки способны переводить зрелые клетки в плюрипотентное состояние: в нём они способны вновь давать начало клеткам разных тканей. Полное перепрограммирование для омоложения тканей опасно: клетка теряет специализацию, а неконтролируемое применение связано с риском опухолевого роста.

Поэтому изучают частичное перепрограммирование — попытку вернуть часть более молодого эпигенетического со-

стояния без потери клеточной идентичности.

В обозначении OSK скрываются три фактора — OCT4, SOX2 и KLF4. Это часть набора факторов Яманаки; четвёртый фактор, c-MYC, в такую комбинацию не входит. В эксперименте Lu и коллег у мышей введение OSK в ганглиозные клетки сетчатки способствовало восстановлению аксонов после повреждения и улучшению некоторых показателей зрения в исследованных моделях [61]. Речь шла о конкретной ткани и экспериментальной доставке генов, а не об универсальном «сбросе возраста» организма.

Пока это прежде всего экспериментальное направление. Результаты на клетках и животных нельзя превращать в обещание доступного омоложения человека. Но сам факт обратимости части возрастных изменений важен: не всё, что меняется с возрастом, обязательно необратимо.

Теории старения и признаки старения — не одно и то же

Здесь легко запутаться.

Теория старения пытается объяснить, почему старение существует и что лежит в его основе.

Признаки старения — это систематизация процессов, которые наблюдаются при старении и связаны с его развитием. Обновлённая модель 2023 года объединяет двенадцать таких процессов; полный перечень с пояснениями приведён в главе 2 [36].

Это полезная карта процессов. Но карта не равна единой теории происхождения старения.

Например, эпигенетические изменения могут быть признаком старения, следствием повреждений и участником причинной цепочки. Что первично, ещё изучается.

Почему одной теории недостаточно

Старение происходит на нескольких уровнях одновременно. Эволюция помогает понять, почему системы обслуживания организма не стали бесконечными. Генетика задаёт часть индивидуальных различий. Среда и образ жизни влияют на нагрузку и восстановление. В клетках накапливаются повреждения и меняется регуляция. Ткани теряют часть способности поддерживать структуру и функцию.

Эти объяснения не обязаны конкурировать за одно место.

Теория накопления мутаций может объяснять одну часть процесса. Антагонистическая плейотропия — другую. Распределение ресурсов — ещё один уровень. Повреждения и потеря эпигенетической информации могут быть механизмами, через которые возрастные изменения реализуются.

Современные работы пытаются объединять генетические и физиологические модели, а не выбирать одну и объявлять остальные ошибочными [48, 53].

Отдельная линия — теория воспалительного старения (inflamm-aging), предложенная Клаудио Франчески: с возрастом усиливается хроническое слабое воспаление, связанное с иммунным старением, сенесцентными клетками, висцеральной жировой тканью, дисбиозом и повреждёнными митохондриями [141, 142]. В обновлённой системе 2023 го-

да хроническое воспаление входит в 12 признаков старения [36]. Подробно этот механизм разбирается в главе 7.

Почему некоторые животные живут намного дольше других

Разброс продолжительности жизни в природе огромен. Есть виды, живущие дни или недели, и животные, живущие десятилетия и столетия.

Эволюционные теории связывают это в том числе с внешней смертностью, стратегией размножения, скоростью роста и распределением ресурсов. Животные, лучше защищённые от внешней гибели, могут получить эволюционное преимущество от более долгого обслуживания организма.

Но одного правила без исключений нет. Связь между внешней смертностью и продолжительностью жизни зависит от экологии, источника смертности, питания, плотности популяции и репродуктивной стратегии [62].

Необычно долгоживущие животные интересны как естественные эксперименты. Они показывают, что системы обслуживания и защиты организма могут быть устроены намного эффективнее.

У голого землекопа исследователи обнаружили необычно высокомолекулярную гиалуроновую кислоту. В клеточных экспериментах вмешательство в её образование или разрушение меняло устойчивость клеток к злокачественной трансформации. Это пример защитного механизма, а не доказательство, что косметическая инъекция гиалуроновой

кислоты продлевает жизнь [63].

Гренландский кит интересен другим сочетанием признаков: огромным телом и оценками продолжительности жизни свыше двухсот лет. Сравнительный анализ его генома выделил особенности генов, связанных с ремонтом ДНК и контролем клеточного цикла. Такие находки помогают выбрать направления исследований, но ещё не устанавливают единственную причину долголетия вида [64].

Что из этих теорий полезно нам

Теория помогает связать объяснение старения с выбором процессов, на которые можно воздействовать.

Если важна накопленная нагрузка — уменьшаем предотвратимые повреждения и поддерживаем восстановление. Если важны сигнальные пути роста и питания — изучаем их регулирование. Если важна потеря клеточной информации — исследуем способы сохранить или восстановить эпигенетическую организацию. Если важна клеточная сенесценция — изучаем удаление стареющих клеток или изменение их поведения.

Но ни одна теория пока не даёт права обещать человеку остановить старение.

Практический вывод другой: на отдельные механизмы и функции стареющего организма можно воздействовать. Дальше важно отделить то, что уже улучшает здоровье человека, от того, что пока показано только в эксперименте.

Отсюда получаются разные уровни действий. Отказать-

ся от курения, избегать табачного дыма и контролировать известные факторы риска можно в обычной профилактике. Перепрограммировать клетки OSK ради омоложения — исследовательская задача с другими требованиями к доставке, контролю и безопасности. Общая теория помогает связать эти направления, но не делает их одинаково готовыми к применению.

Что важно вынести из этой главы

Мы стареем не потому, что однажды включается один ген старости.

Старение связано с эволюционными компромиссами, накоплением повреждений, изменением систем ремонта и клеточной регуляции. Некоторые процессы могут быть продолжением программ, полезных в молодости. Другие связаны с потерей информации и способности клетки поддерживать прежнее состояние.

Но для нас интереснее другой вопрос: какую часть старения объясняет каждая теория, что она предсказывает и подтверждается ли это исследованиями?

Если старение состоит из нескольких взаимосвязанных процессов, воздействовать на него тоже придётся не одной таблеткой и не одной процедурой.

Глава 5. Геном, эпигеном и теломеры

Мы получаем ДНК от родителей, но жизнь организма не сводится к набору генов.

Гены задают возможности, ограничения и часть рисков. Но клетке ещё нужно решить, какие гены использовать, когда их включать, насколько активно читать и когда выключать. На это влияют тип клетки, возраст, гормоны, питание, физическая активность, сон, стресс, воспаление, токсины и другие факторы.

Именно здесь генетика встречается с образом жизни. В первой части книги я назвала их двумя подружками. Теперь разберём, как устроена эта связь.

ДНК, ген, геном — что это значит

ДНК — молекула, в которой хранится наследственная информация. Её можно представить как очень длинный текст, записанный четырьмя химическими «буквами». Последовательность этих букв содержит инструкции для работы клеток.

Ген — участок ДНК, информация которого используется для создания функционального продукта, чаще всего белка или молекулы РНК. Но ген работает не изолированно. Его активность зависит от регуляторных участков и состояния

клетки.

Геном — вся наследственная информация организма. Почти каждая клетка тела содержит один и тот же геном, но клетки кожи, печени, мышц и мозга выглядят и работают поразному. Причина в том, что они используют разные части одной и той же генетической информации.

Поэтому наличие гена ещё не означает, что он постоянно активен.

Генетическая предрасположенность — не готовая судьба

Некоторые генетические варианты заметно повышают риск конкретной болезни. Другие меняют риск совсем немного. Для большинства распространённых возрастных заболеваний значение имеют сразу многие варианты генов вместе с образом жизни, возрастом и средой.

Например, наследственная склонность к нарушению липидного обмена не означает, что у человека обязательно произойдёт инфаркт. Но она может изменить исходный риск и требования к профилактике.

Обратная ошибка тоже опасна: хороший генетический результат не даёт защиты от курения, ожирения, гиподинамии, высокого давления или других факторов.

Генетический анализ полезен тогда, когда его результат действительно меняет наблюдение, профилактику или лечение.

ДНК постоянно повреждается

ДНК не лежит в клетке в идеальной сохранности. Повре-

ждения возникают постоянно.

Источники есть внутри организма: активные формы кислорода, ошибки копирования ДНК, продукты обмена веществ. Есть внешние воздействия: ультрафиолет, ионизирующее излучение, табачный дым, некоторые химические вещества и другие повреждающие факторы.

По оценкам, в одной клетке ежедневно возникают тысячи повреждений ДНК разных типов. Большинство из них клетка исправляет [54].

Это важный момент: повреждение ДНК само по себе не равно мутации. Сначала включаются системы восстановления. Мутация появляется, если изменение закрепилось в последовательности ДНК.

У клетки есть несколько систем ремонта ДНК

Разные повреждения требуют разных способов восстановления.

Небольшие химические изменения отдельных оснований исправляет один набор ферментов. Более крупные повреждения, например вызванные ультрафиолетом, — другой. Ошибки, возникшие при копировании ДНК, исправляет система коррекции несоответствий. Разрывы обеих цепей ДНК восстанавливаются отдельными механизмами.

Особенно наглядны разрывы двух цепей. Клетка может использовать похожую неповреждённую последовательность как образец или соединить концы напрямую. Второй путь полезен, когда образца нет, но при обработке концов часть

«букв» может потеряться или измениться. Ремонт спасает целостность хромосомы, однако не во всех случаях гарантирует точное восстановление исходного текста [55].

Эти системы работают постоянно. Но они не идеальны. С возрастом меняются эффективность ремонта, организация хроматина и способность клетки правильно отвечать на повреждение [55, 65].

Если повреждение слишком велико, клетка может остановить деление, перейти в состояние клеточного старения или погибнуть. Это защитные механизмы: повреждённой клетке опасно продолжать бесконтрольно делиться.

Почему повреждение ДНК связано со старением

Геномная нестабильность относится к основным признакам старения [36].

Связь хорошо видна на редких наследственных заболеваниях, при которых нарушены отдельные системы ремонта ДНК. Некоторые из них сопровождаются признаками ускоренного старения и ранним развитием возрастных заболеваний.

Пример — синдром Вернера, связанный с нарушением работы гена WRN. Его белок участвует в обслуживании ДНК. У людей с этим редким синдромом после обычного раннего развития могут преждевременно появляться седина, катаракта и другие возрастоподобные изменения. Это помогает увидеть роль сохранности генома, но синдром не является точной ускоренной копией обычного старения: причи-

ны и сочетание проявлений специфичны [66].

Но обычное старение сложнее. Повреждение ДНК связано с митохондриями, воспалением, клеточным старением, истощением стволовых клеток и изменением эпигенетической регуляции.

Поэтому нельзя сказать: починим ДНК — остановим старение. Это один из центральных процессов, но не единственный.

Эпигеном: одна ДНК — разные клетки

Эпигеном — система химических меток и структурных механизмов, которые помогают клетке управлять использованием генетической информации без изменения самой последовательности ДНК.

Один из наиболее изученных механизмов — метилирование ДНК. К определённым участкам присоединяются метильные группы. В зависимости от места это может быть связано с уменьшением или изменением активности генов.

Другой уровень — белки-гистоны, вокруг которых упакована ДНК. Их химические изменения влияют на то, насколько доступен конкретный участок ДНК для считывания.

Есть и пространственная организация хроматина — то, как ДНК упакована внутри ядра.

Вместе эти механизмы помогают клетке сохранять свою специализацию. Нейрон остаётся нейроном, а клетка кожи — клеткой кожи, хотя последовательность ДНК у них почти одинаковая.

Эпигенетика и образ жизни — где здесь связь

Эпигеном не является неподвижным. Он меняется в ходе развития, с возрастом и под влиянием состояния организма и среды.

Физическая активность связана с изменениями экспрессии генов и метилирования ДНК в мышцах и других тканях. Питание влияет на доступность веществ, участвующих в реакциях метилирования. Курение оставляет характерные эпигенетические изменения, часть которых после отказа от курения постепенно уменьшается. Сон, стресс и загрязнение среды также изучаются как факторы эпигенетических изменений [67, 68, 69, 70].

Образ жизни не переписывает последовательность ДНК. Он может влиять на активность части генов и работу клеточных систем.

В исследовании Barrès и коллег у людей брали образцы скелетной мышцы до и после нагрузки. После упражнения менялись метилирование регуляторных участков и экспрессия генов, связанных с энергетическим обменом, включая PGC-1α [67]. Здесь видна последовательность: мышца поработала, получила сигналы, изменила использование части генетических инструкций. Это изменение работы клетки, а не переписывание её наследственного текста.

Именно поэтому генетика и образ жизни — две подружки. Геном задаёт исходные особенности, а эпигенетическая регуляция — один из механизмов, через которые организм

отвечает на среду.

Можно ли передать приобретённые эпигенетические изменения детям

Это один из самых популярных вопросов.

В клетках действительно существуют эпигенетические изменения. Но при образовании половых клеток и в раннем эмбриональном развитии значительная часть эпигенетических меток стирается и создаётся заново.

У животных описаны примеры межпоколенческой эпигенетической передачи. У человека есть наблюдения, связывающие питание, голод, курение и другие воздействия родителей с состоянием потомства. Но отделить эпигенетическую передачу от генетики, внутриутробной среды, поведения семьи и социальных факторов сложно [71].

Есть и тонкость подсчёта поколений. Если воздействие произошло во время беременности, ему одновременно подверглись женщина, плод и формирующиеся половые клетки плода. Поэтому изменения у ребёнка и даже у следующего поколения ещё не обязательно доказывают передачу через не подвергавшееся воздействию поколение. В такой материнской линии первым поколением, которое само не подвергалось этому воздействию и на котором можно проверять передачу изменений, будет правнук или правнучка исходной женщины [71].

Поэтому утверждение «ваш стресс запишется в ДНК и передастся внукам» слишком прямолинейно. У человека эта

область ещё изучается.

Почему эпигеном меняется с возрастом

Эпигеном нужно постоянно поддерживать. Недостаточно один раз установить, какие гены клетка будет читать: она делится, получает сигналы, расходует питательные вещества и ремонтирует повреждённую ДНК. При этом приходится сохранять не только сам текст генома, но и порядок его использования.

Первая причина изменений — копирование и обновление. Перед делением клетка удваивает ДНК, после чего на новых цепях необходимо восстановить рисунок метилирования. Эта работа не абсолютно точна и неодинаково эффективна в разных участках генома. В экспериментах с первичными человеческими клетками накопление делений сопровождалось потерей метилирования в определённых поздно копирующихся областях. Когда деление замедляли, потеря меток тоже замедлялась. Так часть эпигенетических изменений отражает историю обновления ткани. Это не означает, что всякое деление вредно: без обновления ткани вообще не могли бы сохраняться [72].

Вторая причина — ремонт повреждений. Чтобы добраться до повреждённого участка, клетке приходится менять упаковку ДНК и привлекать белки, которые в обычных условиях регулируют другие участки генома. После ремонта прежняя организация не всегда восстанавливается полностью. Например, в экспериментальной работе с клетками

мыши белок-сиртуин SIRT1 перемещался к местам разрывов ДНК, а на оставленных им участках менялась активность генов. Получается, что устранение одной проблемы может сопровождаться перестройкой регуляции в другом месте [73].

В исследовании Яна и коллег 2023 года у мышей искусственно вызывали повреждения ДНК, которые клетки затем ремонтировали. Это сопровождалось изменениями эпигенетической организации и рядом признаков старения. Работа поддерживает представление о том, что потеря эпигенетической информации способна участвовать в старении причинно. Но это экспериментальная модель: она не устанавливает, что у каждого человека старение начинается с одного и того же события [58].

Третья причина — условия, в которых клетка живёт. Сигналы воспаления, курение, особенности обмена веществ и другие воздействия могут менять работу систем, устанавливающих и снимающих эпигенетические метки. Это не обязательно «поломка»: часть перестроек сначала помогает приспособиться к нагрузке. Если воздействие сохраняется годами, иной режим работы может закрепляться. Именно поэтому одинаковая последовательность ДНК не гарантирует одинаковую биологическую историю [68, 69, 70].

Наглядный пример — исследование однояйцевых близнецов. У старших пар обнаруживали более выраженные различия в метилировании ДНК и изменениях белков её упаков-

ки, чем у младших. Особенно различались некоторые пары с разным образом жизни и большим временем, проведённым порознь. Это наблюдение показывает накопление различий, хотя не позволяет приписать их одному продукту, привычке или событию [74].

Наконец, результат анализа зависит от того, какие клетки попали в образец. В крови присутствуют разные типы иммунных клеток, а их соотношение может меняться. Поэтому исследователям важно различать изменения внутри клеток и изменение состава самого образца. Иначе можно принять смену долей клеток за одинаковую перестройку эпигенома во всём организме [75, 76, 77].

Итак, эпигеном меняется потому, что клетка постоянно копирует, ремонтирует и перенастраивает свою систему управления. С возрастом накапливаются как закономерные перестройки, так и различия между клетками. В одних участках меток становится меньше, в других — больше. Поэтому задача не сводится к тому, чтобы добавить метилирования: значение имеет, где именно находится метка и как она влияет на работу клетки.

Эпигенетические часы

Эпигенетические часы — математические модели, которые используют характерные изменения метилирования ДНК для оценки возраста или темпа возрастных изменений.

Первые часы в основном пытались предсказать календарный возраст. Более поздние модели стали включать показа-

тели, связанные со здоровьем, смертностью и скоростью старения.

Алгоритмы при этом обучают на разных задачах. Часы Horvath создавали для предсказания календарного возраста по метилированию. PhenoAge и GrimAge связаны также с характеристиками здоровья и риском смерти. DunedinPACE оценивает темп возрастных изменений: условная единица соответствует примерно одному году биологических изменений за календарный год в шкале этой модели. Поэтому «возраст уменьшился» и «темп снизился» — разные результаты; один тест не переводится автоматически в другой [75, 76, 77, 78].

Если эпигенетический возраст выше календарного, это называют ускорением эпигенетического возраста. В исследованиях такой показатель связан с некоторыми заболеваниями и риском смерти [75, 76, 77].

Но результат теста не означает, что весь организм буквально стал старше или моложе на указанное количество лет. Разные часы используют разные участки ДНК и могут дать одному человеку разные результаты.

Поэтому эпигенетические часы интересны как исследовательский инструмент и потенциальный биомаркер. Для индивидуальных решений их нужно трактовать осторожно.

Можно ли уменьшить эпигенетический возраст

Да, в исследованиях удавалось уменьшить показатель некоторых эпигенетических часов. Но прежде чем обсуж-

дать минус несколько лет, нужно уточнить, какие часы использовали, в каком образце их измеряли и с чем сравнивали результат. Одна модель оценивает возрастное состояние, другая — темп изменений. Поэтому расчётный возраст и темп его изменения оценивают отдельно.

В пилотном рандомизированном исследовании Кары Фицджеральд и коллег участвовали 43 мужчины 50—72 лет. Восемь недель программа объединяла питание, сон, физическую активность, расслабление, пробиотик и растительные компоненты. Эпигенетический возраст оценивали по ДНК из слюны с помощью часов Хорвата. В итоговый анализ вошли 18 участников программы и 20 участников контрольной группы. Разница изменений между группами составила 3,23 года в пользу программы [79].

Здесь легко ошибиться в пересказе: 3,23 года — это разница между группами, а не одинаковое омоложение на три года каждого участника. В опубликованной в 2024 году поправке авторы учли увеличение календарного возраста за время наблюдения: внутри группы вмешательства среднее снижение показателя составило 2,04 года. Межгрупповое сравнение от этой поправки не изменилось. Программа была комплексной, поэтому результат нельзя отдельно приписать пробиотику, зелени или упражнениям [80].

Другой пример — CALERIE, двухлетнее рандомизированное исследование ограничения калорийности у взрослых без ожирения. В анализ метилирования вошли 197

человек из 220 участников исследования. По показателю DunedinPACE темп старения в группе вмешательства в среднем замедлился примерно на 2—3%. При этом значимого изменения оценок возраста по использованным вариантам PhenoAge и GrimAge не обнаружили. Исследование опубликовано в Nature Aging в 2023 году [78].

Эти результаты не противоречат друг другу. Можно медленнее накапливать возрастные изменения, не получив при этом уменьшения рассчитанного возраста. Так можно снизить скорость движения, оставаясь дальше по маршруту, чем вчера. Разные часы чувствительны к разным сторонам биологии, поэтому их названия в описании исследования имеют значение.

Для личного наблюдения важна сопоставимость: тот же тип образца, тот же метод и понятный интервал между измерениями. Полезно спросить, насколько изменение превышает обычные колебания результатов теста и сопровождалось ли оно улучшением состояния человека. Однократное снижение расчётного возраста без этих сведений плохо отвечает на вопрос, стало ли здоровье лучше [38].

Что мы можем заключить? Некоторые эпигенетические показатели поддаются изменению. Это делает их интересными инструментами исследований и наблюдения. А подтвердить качественное долголетие помогают результаты, ради которых всё и затевалось: сохранение функций, снижение риска заболеваний, самочувствие и самостоятельность. Обе

описанные работы изучали биомаркеры; прибавку лет жизни они не измеряли [78, 79].

Теломеры: защитные концы хромосом

На концах хромосом находятся теломеры — повторяющиеся участки ДНК вместе со связанными белками. Они защищают концы хромосом от распознавания как повреждённой ДНК.

При каждом делении большинство обычных клеток не может полностью скопировать самый конец линейной ДНК. Поэтому теломеры в среднем постепенно укорачиваются.

Когда они становятся критически короткими или теряют защитную структуру, клетка может прекратить деление или погибнуть.

Это одна из причин, почему теломеры связали со старением.

Теломераза

Теломераза — фермент, который способен достраивать теломерные повторы.

Она активна в половых клетках, части стволовых клеток и некоторых других клеточных популяциях. В большинстве обычных соматических клеток её активность значительно ниже.

На первый взгляд возникает простой вывод: если укорочение теломер связано со старением, нужно включить теломеразу и удлинить их.

Но здесь появляется важное ограничение: активность те-

ломеразы обнаруживается примерно в 85—90% злокачественных опухолей и помогает опухолевым клеткам поддерживать способность к делению [81].

Поэтому более длинные теломеры не всегда означают лучшее состояние здоровья.

Короткая повреждённая теломера может остановить деление клетки. Если опухолевая клетка уже обошла другие ограничения, поддержание теломер помогает ей продолжать делиться. Но из этого не следует, что любая активация теломеразы сама создаёт рак: нормальные обновляющиеся ткани тоже в ней нуждаются. При вмешательстве важны тип клетки, способ воздействия и контроль роста [81].

Длина теломер — не точный счётчик оставшихся лет

Средняя длина теломер обычно уменьшается с возрастом, но разброс между людьми большой. Она зависит от наследственности, возраста, типа клеток, заболеваний и метода измерения.

Даже у одного человека разные клетки могут иметь теломеры разной длины.

Короткие теломеры в исследованиях связаны с рядом заболеваний и смертностью, но это не позволяет по одному анализу сказать, сколько лет осталось жить конкретному человеку [82].

Поэтому коммерческий тест длины теломер нельзя воспринимать как точный биологический паспорт.

Можно ли сохранить теломеры образом жизни

Наблюдательные исследования связывают физическую активность, отсутствие курения, нормальную массу тела и некоторые особенности питания с большей длиной теломер. Но такие исследования не всегда позволяют доказать причинность.

В пятилетнем исследовании Ornish и коллег оценили десять мужчин с низкорисковым раком простаты, участвовавших в программе изменения питания, движения, управления стрессом и поддержки, и сравнили их с 25 мужчинами контрольной группы. Относительная длина теломер в клетках крови в группе комплексной программы в среднем увеличилась, а в контрольной группе уменьшилась. Это небольшое нерандомизированное исследование комплексной программы: оно не позволяет выделить эффект одного продукта или доказать удлинение теломер во всех органах [83]. Ранее та же исследовательская программа изучала изменение активности теломеразы [84].

Поэтому я не буду обещать удлинить теломеры конкретной диетой или добавкой. Но всё, что снижает хроническую метаболическую и воспалительную нагрузку, имеет смысл независимо от того, изменится ли результат измерения длины теломер.

Клетки одного человека с возрастом становятся всё менее одинаковыми

Мы привыкли думать, что все клетки тела несут один геном. В начале жизни это близко к истине, но в течение жиз-

ни клетки накапливают соматические мутации.

Если одна клетка получает изменение, которое даёт ей преимущество в размножении, её потомки могут образовать клон — группу клеток с одинаковой мутацией.

Особенно хорошо этот процесс изучен в кроветворении. С возрастом у части людей появляются клоны клеток крови с определёнными мутациями без признаков лейкоза. Это состояние называют клональным кроветворением неопределённого потенциала.

Его частота увеличивается с возрастом. Оно связано с повышенным риском некоторых опухолей крови и сердечно-сосудистых заболеваний [85, 86, 87].

Обнаружить такой клон — не то же самое, что поставить диагноз лейкоза. Значение находки зависит от конкретного варианта, размера клона, показателей крови и клинической картины. Это повод для профессиональной оценки в соответствующей ситуации, а не основание искать все возможные клоны у каждого здорового человека или самостоятельно принимать противостареющие препараты [85, 86, 87].

Это пример того, почему с возрастом организм становится не просто старее, а биологически более неоднородным.

Можно ли воздействовать на геном и эпигеном

На генетическую последовательность большинства клеток взрослого человека образом жизни мы не воздействуем целенаправленно. Но можем уменьшать часть повреждающих воздействий: не курить, защищать кожу от избыточного уль-

трафиолета, избегать ненужного ионизирующего излучения, контролировать хронические заболевания и поддерживать нормальные системы восстановления организма.

На эпигенетическую регуляцию организм реагирует постоянно. Это делает её интересной мишенью, но не даёт права обещать простое перепрограммирование молодости.

Генное редактирование, клеточные технологии и частичное эпигенетическое перепрограммирование развиваются быстро. Для лечения отдельных наследственных заболеваний генная терапия уже реальность. Для системного омоложения здорового человека эти технологии пока не стали доказанной стандартной практикой.

Например, FDA одобрило Casgevy для определённой группы пациентов с серповидноклеточной болезнью. Собственные кроветворные стволовые клетки пациента редактируют вне организма, чтобы после возвращения они обеспечивали повышенное образование фетального гемоглобина. Это сложное лечение с подготовкой и наблюдением, направленное на конкретное заболевание. Оно показывает, что генное редактирование уже имеет клиническое применение, но не подтверждает возможность безопасно отредактировать весь организм ради долголетия [88].

Что важно вынести из этой главы

Геном не определяет всё наше будущее здоровье, но образ жизни не переписывает последовательность ДНК.

Эпигеном — один из механизмов связи между генетиче-

ской программой и условиями, в которых живёт организм.

ДНК постоянно повреждается и постоянно ремонтируется. С возрастом меняются и повреждения, и системы восстановления.

Теломеры связаны с клеточным старением, но их длина не является точным счётчиком оставшейся жизни.

Клетки одного организма с возрастом становятся генетически более неоднородными.

И главное: наследственность задаёт исходную точку, но дальнейшая траектория зависит не только от неё. Мы снова возвращаемся к нашей кривой старения: генетика влияет на форму дороги, но не рисует весь маршрут заранее.

Глава 6. Энергия и обслуживание клетки

Дополнительный электронный атлас: схемы 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 23.

Клетке мало получить энергию. Ей нужно постоянно ремонтировать себя, удалять повреждённые детали и создавать новые.

Митохондрии производят большую часть энергии, но одновременно участвуют в передаче сигналов, обмене веществ, воспалении и клеточной гибели. Белки должны правильно сворачиваться и вовремя разрушаться. Повреждённые структуры нужно утилизировать. Для этого работают системы контроля качества, лизосомы, аутофагия и митофагия.

С возрастом эти процессы меняются. В результате клетка хуже справляется с нагрузкой и восстановлением.

Митохондрии — не просто электростанции клетки

Митохондрии превращают энергию питательных веществ в аденозинтрифосфат — АТФ. Это основная молекула, которую клетка использует для работы: сокращения мышц, транспорта веществ, синтеза белков, передачи нервных импульсов и других процессов.

Но митохондрии делают намного больше. Они участвуют в обмене жиров и углеводов, регулируют кальций, влияют на

воспаление и участвуют в запуске программируемой гибели клетки.

Например, при тяжёлом повреждении клетки внешняя мембрана митохондрий может стать проницаемой для белков, которые в норме удерживаются внутри. Выход цитохрома с помогает запустить цепочку ферментов, разбирающих клетку при апоптозе. Поэтому митохондрия участвует не только в обеспечении жизни, но и в контролируемом завершении жизни повреждённой клетки [89].

Особенно много митохондрий в тканях с высокой потребностью в энергии — мышцах, сердце, мозге.

Почему митохондрии меняются с возрастом

У митохондрий есть собственная ДНК. Она находится рядом с системой производства энергии и подвергается повреждениям. С возрастом в митохондриальной ДНК накапливаются изменения, меняются количество и качество митохондрий, их способность производить АТФ и взаимодействовать друг с другом [36, 89].

Но митохондриальное старение нельзя свести только к повреждению их ДНК. Важны качество белков, обмен веществ, удаление неисправных митохондрий, образование новых и связь с ядром клетки.

Представим, что повреждённые митохондрии удаляются медленнее, а новые образуются недостаточно быстро. В сети остаётся больше плохо работающих участков. Они меняют обмен и сигналы для ядра, а воспалительные и метабо-

лические нарушения, в свою очередь, затрудняют обновление. Возникает поддерживающая сама себя цепочка. Но она неодинакова в разных тканях: возраст не означает одинаковую степень неисправности каждой митохондрии [89, 90].

Поэтому задача клетки — не сохранить каждую митохондрию навсегда, а постоянно обновлять их.

Свободные радикалы: почему они не только вредят

При работе митохондрий и других клеточных систем образуются активные формы кислорода. Среди них есть свободные радикалы — химически активные молекулы, способные повреждать липиды, белки и ДНК.

Отсюда появилась свободнорадикальная теория старения: чем больше окислительных повреждений, тем быстрее стареет организм.

Позже стало понятно, что картина сложнее. Активные формы кислорода нужны и для нормальной передачи сигналов. Они участвуют в иммунном ответе и помогают клетке реагировать на нагрузку [91].

Поэтому цель организма — не убрать все свободные радикалы, а удерживать равновесие между их образованием и системами защиты.

Окислительный стресс

Окислительный стресс возникает, когда образование активных форм кислорода превышает способность клетки их контролировать и восстанавливать повреждения.

Это состояние связано с сердечно-сосудистыми, метабо-

лическими, нейродегенеративными и другими заболеваниями. Но наличие окислительного стресса не означает, что проблему можно решить большими дозами антиоксидантов.

Организм имеет собственные антиоксидантные системы: супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионовую систему и другие механизмы. Их работа регулируется в зависимости от нагрузки.

Почему больше антиоксидантов не всегда лучше

Логика кажется простой: свободные радикалы повреждают клетки, значит, нужно принимать больше антиоксидантов. Клинические исследования показали, что это работает не так.

Крупные исследования и обзоры не подтвердили, что высокие дозы антиоксидантных добавок универсально продлевают жизнь. Для некоторых веществ и групп людей выявлялись риски. Например, добавки бета-каротина повышали риск рака лёгкого у курящих и людей с профессиональным воздействием асбеста [45, 92].

Высокие дозы антиоксидантов могут также уменьшать часть сигнальных реакций, которые запускаются при физической нагрузке. В отдельных исследованиях витамины С и Е ослабляли некоторые клеточные адаптации к тренировкам [93].

Это не означает, что антиоксиданты не нужны. Они необходимы. Но получать антиоксиданты с пищей и принимать большие дозы отдельных веществ в добавках — не одно и

то же.

Гормезис: небольшая нагрузка может сделать систему сильнее

Гормезис — это адаптивный ответ на умеренную нагрузку. Небольшой стресс активирует защитные и восстановительные системы, благодаря чему организм лучше справляется с последующей нагрузкой.

Самый понятный пример — физическая тренировка. Во время неё мышцы испытывают энергетический и механический стресс. Временно увеличивается образование активных форм кислорода. Но в ответ организм усиливает антиоксидантную защиту, обновляет митохондрии и адаптируется к нагрузке.

Поэтому сама тренировка на короткое время нарушает равновесие, а регулярное восстановление после неё делает систему более устойчивой.

К горметическим воздействиям также относят некоторые эффекты ограничения энергии, температурного стресса и отдельных растительных веществ. Но сила доказательств у этих вмешательств разная. Нельзя считать любой стресс полезным только потому, что существует гормезис.

Где заканчивается полезная нагрузка

Умеренная нагрузка и хроническое повреждение — не одно и то же.

Тренировка с последующим восстановлением может улучшать функцию. Перетренированность без восстановле-

ния — ухудшать. Кратковременное снижение доступности энергии может запускать адаптацию. Длительный тяжёлый дефицит питания приводит к потере мышц, гормональным нарушениям и другим проблемам.

Полезность нагрузки зависит от дозы, длительности, исходного состояния и восстановления.

Практический ориентир — направление изменений после восстановления. Обычная усталость проходит, привычная нагрузка постепенно даётся легче. Если работоспособность устойчиво падает, восстановление затягивается, меняются настроение и сон, продолжать наращивать нагрузку ради полезного стресса неразумно. Совместный консенсус Европейского колледжа спортивных наук и Американского колледжа спортивной медицины подчёркивает: перетренированность нельзя установить одним гормональным анализом; нужно оценивать динамику и исключать заболевания, недостаточное питание и другие причины ухудшения [94].

Белки тоже повреждаются

Белки выполняют почти всю работу внутри клетки: работают как ферменты, рецепторы, каналы, структурные элементы и переносчики.

Чтобы белок работал, он должен принять правильную пространственную форму. Повреждённые и неправильно свёрнутые белки могут потерять функцию или образовывать скопления.

Клетка постоянно контролирует качество белков: помо-

гает им правильно сворачиваться, ремонтирует то, что возможно, и разрушает то, что восстановить нельзя.

Совокупность процессов, поддерживающих нормальное состояние белков, называется протеостазом.

Что происходит с протеостазом при старении

С возрастом системы контроля белков работают менее эффективно. Повреждённые белки могут накапливаться, а способность клетки справляться с ними снижается [95].

Нарушение протеостаза особенно заметно при нейродегенеративных заболеваниях. При болезни Альцгеймера, Паркинсона и некоторых других заболеваниях накапливаются патологически изменённые белки.

У альфа-синуклеина, белка, связанного с болезнью Паркинсона, показан конкретный пример такой неполадки. В экспериментальной работе некоторые мутантные формы связывались с системой доставки белков в лизосому, но плохо проходили внутрь и мешали утилизации других белков [96]. Это не просто «слишком много мусора»: может нарушиться сам путь, по которому клетка отправляет белок на переработку.

Но нарушение протеостаза — не только проблема мозга. Оно относится к основным клеточным изменениям старения.

Две основные системы утилизации

У клетки есть несколько способов избавиться от ненужных белков и структур.

Одна система — протеасома. Она расщепляет многие отдельные повреждённые или ненужные белки на небольшие фрагменты.

Другая объединяет аутофагию и работу лизосом. Эта система позволяет утилизировать более крупные структуры: белковые комплексы, части цитоплазмы и повреждённые органеллы.

Эти системы работают совместно. Если удаление повреждённых компонентов нарушается, клеточный мусор накапливается.

Лизосома — место переработки

Лизосомы — клеточные структуры, содержащие ферменты для расщепления белков, жиров, углеводов и других компонентов.

Материал доставляется в лизосому, расщепляется, а часть полученных молекул снова используется клеткой.

Поэтому лизосома — не просто мусорное ведро. Это система переработки.

С возрастом работа лизосом меняется. В них может накапливаться материал, который плохо расщепляется, меняется кислотность и эффективность ферментов [97].

Аутофагия: клетка разбирает ненужное на детали

Слово «аутофагия» буквально означает «самопоедание», но такое название часто создаёт неправильное впечатление.

Аутофагия — нормальная система обновления. Клетка окружает часть собственного содержимого мембраной, фор-

мирует специальную структуру и доставляет её в лизосому. Там содержимое расщепляется, а пригодные компоненты используются снова.

Точнее, здесь описана макроаутофагия: образуется мембранный контейнер — аутофагосома, которая затем объединяется с лизосомой. Есть и другие способы доставки. При шаперон-опосредованной аутофагии специальные белки помогают отдельным белковым молекулам пройти через мембрану лизосомы, а при микроаутофагии материал захватывается самой лизосомой. В разговоре о голодании словом «аутофагия» чаще называют именно первый процесс [98].

Так клетка удаляет повреждённые белки и органеллы и получает сырьё в условиях нехватки питательных веществ.

Без аутофагии нормальная работа клетки невозможна.

Голодание и аутофагия

Именно аутофагия стала одной из причин популярности интервального голодания.

Недостаток питательных веществ может усиливать аутофагию через регуляторные пути, в том числе снижение активности комплекса mTORC1 и участие АМФ-активируемой протеинкиназы — AMPK. Но сила и характер ответа зависят от ткани и условий.

Но у человека нельзя назвать универсальное количество часов голода, после которого включается аутофагия. Она работает постоянно, а её активность меняется в зависимости от ткани, питания, физической активности и состояния ор-

ганизма.

Кроме того, число аутофагосом — не то же самое, что скорость переработки. Контейнеров может стать больше и потому, что материал активнее собирают, и потому, что он застрял перед разрушением. Исследователи поэтому оценивают аутофагический поток: прохождение материала через всю цепочку до расщепления. Маркеры вроде белков LC3 и p62 приходится интерпретировать вместе с условиями эксперимента; одно измерение не описывает весь процесс [98].

Чем дольше голод, тем больше аутофагия?

Такой вывод делать нельзя. Продолжительность перерыва в еде сама по себе не показывает, сколько материала конкретная ткань собрала, доставила в лизосомы и действительно переработала. Даже появление кетоновых тел характеризует изменение энергетического обмена, а не измеряет аутофагический поток [98].

Продолжительное голодание меняет гормональный фон, запасы гликогена, использование жиров и кетоновых тел, белковый обмен и электролитный баланс. Одновременно растёт риск потери мышечной массы и других нежелательных эффектов.

Поэтому цель — не максимальная аутофагия любой ценой. Для качественного долголетия важны сохранение мышц, достаточное питание и способность восстанавливаться.

Физическая нагрузка и аутофагия

Физическая активность также влияет на аутофагию и обновление митохондрий. В мышцах тренировка создаёт энергетическую нагрузку и запускает адаптацию.

В исследовании Fritzen и коллег сравнивали мышцы после нагрузки одной ногой, после периода тренировок и при стимуляции инсулином. Часть маркеров аутофагосом после острой нагрузки снижалась, тогда как тренировки меняли возможности системы их формирования [99]. Этот пример важен: измерение у человека оказалось сложнее лозунга «потренировался — аутофагии стало больше». Содержание отдельных белков и скорость полного потока нельзя считать одним показателем.

Регулярные тренировки улучшают митохондриальную функцию, увеличивают способность мышц использовать энергию и стимулируют образование новых митохондрий [100, 101].

Это ещё один пример того, почему движение влияет на старение не только через расход калорий.

Митофагия: контроль качества митохондрий

Митофагия — избирательное удаление повреждённых митохондрий с помощью системы аутофагии.

Если митохондрия работает плохо, клетке выгоднее удалить её, чем продолжать использовать источник энергии, который производит меньше АТФ и может создавать избыточные повреждающие сигналы.

После удаления старых митохондрий клетка может обра-

зовывать новые. Баланс образования и утилизации поддерживает качество митохондриальной сети.

С возрастом этот контроль нарушается, что рассматривается как один из механизмов митохондриальной дисфункции [90].

Можно ли улучшить митохондрии

Сначала стоит уточнить, что считать улучшением. В исследовании можно измерить количество митохондриальных белков, способность образца мышцы потреблять кислород или производить АТФ. В повседневной жизни нам важнее, легче ли человеку выполнять работу, увеличилась ли выносливость, сохраняются ли сила и самостоятельность. Эти уровни связаны, но не взаимозаменяемы.

В работе Robinson и коллег молодые и пожилые участники двенадцать недель выполняли разные программы: интервальные аэробные, силовые или сочетанные тренировки. Интервальная и сочетанная программы улучшили показатели аэробной работоспособности и митохондриального дыхания; разные программы дали неодинаковые изменения силы и клеточных показателей. В мышечной ткани исследователи изучали также синтез белков [18]. Так можно проследить переход от повторяющейся нагрузки к перестройке клетки и измеримому результату у человека.

Практический смысл — подобрать нагрузку, которую можно регулярно выполнять и после которой удаётся восстанавливаться. Одному сначала нужно научиться ходить доль-

ше без выраженной усталости, другому — постепенно увеличить интенсивность аэробной работы и добавить силовые упражнения. Универсальное обещание «разогнать митохондрии» не заменяет этой задачи. Не всякая усталость вызвана митохондриальной дисфункцией: её причины нужно выяснять по ситуации.

Для питания, температурных воздействий, лекарств и добавок, заявленных как митохондриальные, отдельно проверяют, что именно показано у людей. Увеличение одного клеточного маркера может быть интересным исследовательским результатом. Для выбора вмешательства нам нужны также функция, переносимость и клиническая польза.

Что важно вынести из этой главы

Клетка стареет не только потому, что ей не хватает энергии. Важна способность производить энергию, контролировать повреждения, обновлять белки и удалять неисправные структуры.

Свободные радикалы не нужно полностью уничтожать. В нормальных количествах они участвуют в сигнализации и адаптации.

Большие дозы антиоксидантов не являются универсальным способом замедлить старение.

Гормезис объясняет, почему умеренная нагрузка с восстановлением может усиливать защитные системы.

Аутофагия работает постоянно; её активность зависит от ткани и состояния организма. Часы голодания сами по себе

не измеряют интенсивность этого процесса.

Митофагия помогает поддерживать качество митохондрий.

И снова мы возвращаемся к принципу всей книги: организму нужны не только защита от повреждений, но и постоянное обновление.

Углублённый разбор 6.1. Окислительный стресс: перекисное окисление липидов, седина и запах старости

Углублённый разбор. Если сейчас вам не нужны подробности того, как именно работает этот процесс на уровне клеток, ферментов и сигнальных путей, раздел можно пропустить и вернуться к нему в любое время. Если разберётесь сейчас или позже, следующие главы будет легче понимать.

В главе 6 мы уже разобрали, что активные формы кислорода нужны организму, но их избыток повреждает клетки. Здесь разберём цепочку целиком: как из обычного кислорода образуются активные формы кислорода, как организм их обезвреживает, почему железо и медь при избытке могут усиливать образование радикалов, как запускается перекисное окисление липидов и как эти процессы могут проявляться в знакомых человеку вещах — ранней седине, возрастном изменении запаха тела и обмене жира при похудении. Для понимания этих изменений проследим образование и обезвреживание активных форм кислорода и условия, при которых защита клетки перестаёт справляться с нагрузкой.

От кислорода до перекиси водорода

Молекулярный кислород имеет формулу O_2. В основном состоянии у молекулы кислорода есть неспаренные электроны, но в этой цепочке нас прежде всего интересует супероксид-анион-радикал $O_2\bullet^-$. Он образуется, когда O_2 получает один электрон. Точка в формуле показывает неспаренный электрон, знак — - отрицательный заряд. $O_2\bullet^-$ — свободный радикал и одна из активных форм кислорода.

Проследим не только образование перекиси, но и её дальнейшую судьбу. Иначе первая половина цепочки создаст ложное впечатление, что одна реакция уже решила всю задачу защиты.

Первой ферментной линией антиоксидантной защиты от супероксида служит супероксиддисмутаза — СОД. Это семейство ферментов, которые быстро переводят супероксид $O_2\bullet^-$ в перекись водорода H_2O_2. Упрощённо реакция выглядит так:

$2\ O_2\bullet^- + 2\ H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$.

То есть СОД первой принимает на себя супероксид, но на этом работа не заканчивается: получившуюся H_2O_2 дальше должны обезвредить каталаза и глутатионпероксидаза.

Перекись водорода H_2O_2 — не свободный радикал, но относится к активным формам кислорода. Если рядом находится доступное двухвалентное железо Fe^{2+}, может идти реакция Фентона:

$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$.

Образуется гидроксильный радикал •OH — одна из наи-

более реакционноспособных форм кислорода. Он существует очень короткое время и повреждает то, рядом с чем образовался: окисляет липиды мембраны, изменяет структуру и функцию белков, может повреждать ДНК и нарушать работу клетки [102].

Накоплению перекиси водорода противодействуют каталаза и глутатионовая система. Каталаза расщепляет H_2O_2 до воды и кислорода. Глутатионпероксидаза превращает H_2O_2 в воду с использованием восстановленного глутатиона. После этого глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион обратно в активную форму. Для этой реакции нужен НАДФН — восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата. Этот кофермент передаёт электроны, необходимые для восстановления глутатиона [103].

Один из главных источников НАДФН — пентозофосфатный путь обмена глюкозы. Никотинамидная часть молекулы образуется из витамина B_3. НАДФН нужен не только глутатионредуктазе, но и многим другим реакциям, которые поддерживают окислительно-восстановительное равновесие [104].

Для работы этих конкретных ферментов нужны определённые микроэлементы и соединения, участвующие в реакциях. Цитозольной СОД, работающей в жидкой части клетки, нужны медь и цинк, митохондриальной СОД — марганец. Каталаза содержит гем с железом. Глутатионпероксидазам нужен селен. Глутатионредуктаза использует флавина-

дениндинуклеотид — ФАД, который образуется из витамина B_2, и НАДФН. Сам глутатион синтезируется из глутамата, цистеина и глицина.

Железо и медь необходимы организму, но их свободные формы способны катализировать образование гидроксильного радикала и тем самым запускать или ускорять цепное окисление липидов. Для меди возможна сходная с реакцией Фентона реакция:

$Cu^+ + H_2O_2 \rightarrow Cu^{2+} + OH^- + \bullet OH$.

Cu^{2+} затем может снова восстанавливаться до Cu^+, в том числе при участии супероксида:

$Cu^{2+} + O_2\bullet^- \rightarrow Cu^+ + O_2$.

Поэтому опасен не сам факт присутствия железа или меди, а избыток доступного, плохо связанного металла и нарушение его нормального транспорта и хранения.

Почему с железом и медью нужна аккуратность

Железо и медь нужны организму именно потому, что способны участвовать в переносе электронов. Железо необходимо для транспорта кислорода и работы клеточных ферментов; медь — для ряда ферментов энергетического обмена и антиоксидантной защиты. Но та же реакционная способность становится проблемой, если металлы оказываются в доступной для нежелательных реакций форме. Важен не только общий запас, но и то, где находится металл и с чем он связан [102, 105, 106].

Железо в крови преимущественно переносится трансфер-

рином, а запасается в ферритине. Эти белки помогают удерживать его под контролем. Ферритин в анализе не равен количеству свободного реакционноспособного железа: он может повышаться и при воспалении. Поэтому концентрацию ферритина сопоставляют с насыщением трансферрина, показателями крови и клинической ситуацией. По одному повышенному результату нельзя объявить ни избыток железа, ни окислительный стресс [105].

С внутривенным железом поэтому нужна аккуратность. Современные препараты содержат железо внутри углеводного комплекса, а не в виде свободного Fe^{2+}, но комплексы отличаются по стабильности и скорости высвобождения железа.

Чтобы было проще ориентироваться в названиях: Венофер содержит сахарат железа, Космофер — железа декстран, Монофер — деризомальтозат железа, Феррлецит — натрия железа глюконат в комплексе с сахарозой, Феринжект — карбоксимальтозат железа. В исследовании IRON-CKD авторы прямо называют Венофер, Космофер и Монофер. В остальных сравнениях ниже назван исследованный комплекс железа; торговые названия здесь помогают узнать препараты, но сами по себе не означают, что во всех работах использовали одну и ту же марку [107, 108, 109].

В исследованиях у пациентов на гемодиализе прооксидантные изменения выявляли после сахарата железа: повышались не связанное с трансферрином железо, активные

формы кислорода и маркеры окислительного повреждения ДНК [110, 111].

В небольшом перекрёстном исследовании 12 пациентов на гемодиализе натрия железа (III) глюконат и сахарат железа давали больше не связанного с трансферрином железа, чем железа декстран. После внутривенного введения глюконатного комплекса железа (III) и натрия в большем числе образцов повышался малоновый диальдегид — маркер перекисного окисления липидов [112]. В другом прямом сравнении острый рост маркеров окислительного стресса наблюдали после сахарата железа, но не после железа декстрана [111].

При этом данные не позволяют разделить препараты на просто опасные и безопасные. В исследовании IRON-CKD у пациентов с хронической болезнью почек после разовой дозы железа декстрана (Космофер) 200 мг, сахарата железа (Венофер) 200 мг и деризомальтозата железа (Монофер) 200 или 1000 мг значимого подъёма маркеров окислительного стресса не получили. В исследовании 2023 года острый общий окислительный показатель через час был выше после сахарата железа, чем после карбоксимальтозата железа, а через месяц различий уже не было. Поэтому важны препарат, доза, скорость введения, исходные запасы железа и состояние пациента [107, 113].

Практический вывод: внутривенное железо используют при подтверждённом дефиците и по показаниям, а не про-

филактически для энергии. Перед повторными введениями оценивают гемоглобин, ферритин, насыщение трансферрина и клиническую ситуацию. Особенно осторожно нужно относиться к введению железа при уже высоких запасах: в исследовании сахарата железа окислительное повреждение было выраженнее у пациентов с высоким ферритином [110].

С медью действует тот же принцип контроля, но её обмен устроен иначе. Большая часть меди плазмы связана с церулоплазмином — белком, который также участвует в обмене железа. Медь нужна медь-цинковой супероксиддисмутазе, то есть одному из ферментов антиоксидантной защиты. Поэтому идея «медь может участвовать в образовании радикалов — значит, её надо максимально снизить» ошибочна: недостаток тоже мешает нормальной работе организма [106].

Избыток меди особенно опасен, когда нарушено её выведение. При болезни Вильсона из-за изменений гена ATP7B печень не справляется с нормальным удалением меди в желчь. Медь накапливается и повреждает ткани. Это наглядный пример того, почему важна вся цепочка обмена, а не только количество минерала в пище. Он не означает, что обычная еда с медью вызывает такое заболевание [114].

Обратная ситуация возможна при длительном приёме больших доз цинка: он может ухудшать всасывание меди и приводить к её дефициту. Недостаток меди способен сопровождаться анемией и неврологическими нарушениями. Поэтому, если человек принимает несколько минеральных ком-

плексов, нужно учитывать их суммарный состав. Анализы меди и церулоплазмина тоже оценивают вместе с обстоятельствами: воспаление и эстрогенный статус могут менять их уровни [106].

Для нас смысл простой: восполнять подтверждённую нехватку и понимать её причину. Железо и медь нельзя автоматически записать ни в омолаживающие, ни во вредные вещества. Нужны достаточное поступление, нормальное связывание и сохранный обмен. Дополнительная порция минерала полезна тогда, когда решает установленную проблему.

Перекисное окисление липидов — что именно происходит

Перекисное окисление липидов — это цепная реакция повреждения жировых молекул, прежде всего полиненасыщенных жирных кислот клеточных мембран.

Первый этап — запуск цепной реакции. Один из возможных инициаторов — гидроксильный радикал •OH. Он отнимает атом водорода у полиненасыщенной жирной кислоты мембраны. Образуется липидный радикал L•.

Здесь важно не путать две разные перекиси. H_2O_2 — перекись водорода, небольшая активная форма кислорода. LOOH — липидная гидроперекись, то есть уже окисленная молекула жирной кислоты внутри липидной цепи. Именно образование и распространение таких липидных радикалов и гидроперекисей называется перекисным окислением липидов.

Затем липидный радикал быстро соединяется с кислородом и превращается в липидный пероксильный радикал LOO•. Он отнимает водород у соседней жирной кислоты. Образуется липидная гидроперекись LOOH и новый липидный радикал. Так реакция продолжает распространяться по мембране.

На этом этапе повреждается не одна молекула. Возникает цепная реакция. Поэтому организму нужны системы, которые её останавливают. Один из важных жирорастворимых антиоксидантов мембран — витамин Е. Он может отдать электрон пероксильному радикалу и прервать цепь.

Липидные гидроперекиси могут распадаться на более мелкие реакционноспособные молекулы. Среди известных продуктов — малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненаль. Они образуют химические соединения с белками и ДНК, изменяют структуру и работу белков, нарушают свойства мембран и при избытке усиливают клеточное повреждение. Именно поэтому перекисное окисление липидов — не просто лабораторная реакция, а процесс, способный менять функцию клетки [115].

Если коротко: радикал повреждает одну молекулу жира, из неё возникает новый радикал, который может продолжить цепочку на соседней молекуле. Защитная система должна прервать распространение и удалить уже повреждённые липиды. Поэтому важны и остановка реакции, и последующее обновление мембраны [115].

Теперь связь становится понятнее: одна и та же цепочка может повреждать мембрану клетки, менять белки и одновременно образовывать продукты, которые мы можем заметить внешне. Дальше посмотрим на два таких примера — раннюю седину и возрастное изменение запаха кожи.

Почему перекись может оказаться опаснее исходного кислорода

Сам O_2 необходим для жизни и постоянно используется в митохондриях. Опасность возникает не из-за существования кислорода, а когда его активные производные образуются быстрее, чем антиоксидантные системы успевают их обезвредить.

Супероксид $O_2^{\bullet -}$, перекись водорода H_2O_2 и гидроксильный радикал •OH отличаются по реакционной способности и времени жизни. H_2O_2 относительно стабильнее и может перемещаться от места образования. •OH, наоборот, существует очень короткое время и реагирует там, где образовался, с ближайшей доступной молекулой. Поэтому место образования •OH во многом определяет, какая клеточная структура будет повреждена.

Поэтому вопрос «Перекись хуже кислорода?» без условий не имеет одного ответа. Опасность определяется концентрацией, местом образования и наличием доступного металла. Особенно проблемен гидроксильный радикал, появившийся рядом с уязвимой молекулой: клетке важнее предотвратить такую встречу, чем пытаться поймать его после образования

[102].

Ранняя седина — повод обратить внимание на окислительный стресс

Седина многофакторна: важны наследственность, возраст, состояние меланоцитов, заболевания и другие факторы. Но раннее поседение я считаю поводом обратить внимание на окислительный стресс и факторы, которые его усиливают. Лучше проверить состояние организма раньше, чем пропустить проблему.

В 2009 году группа Карин Шалльройтер опубликовала в FASEB Journal исследование седых волосяных фолликулов. Авторы обнаружили накопление перекиси водорода H_2O_2, снижение активности каталазы и нарушение систем, которые восстанавливают окисленные белки. Эти изменения нарушали работу тирозиназы — фермента, необходимого для образования меланина [116].

В 2020 году исследователи из Индии сравнили пациентов с преждевременным поседением и контрольную группу. У пациентов были признаки системного окислительно-восстановительного дисбаланса; выраженность седины коррелировала с показателями окислительного стресса [117]. Это поддерживает идею о связи ранней седины с окислительными процессами, хотя сама седина не имеет одной причины.

Практический смысл простой: если человек начинает заметно седеть очень рано, стоит оценить не только наследственность, но и общее состояние здоровья, питание, куре-

ние, стресс, возможные дефициты и заболевания, которые могут сопровождаться усилением окислительного стресса.

Что делать человеку, который заметил раннюю седину? Сначала уточнить, когда она появилась, как менялась, во сколько поседели родственники, есть ли выпадение волос или другие симптомы. Возрастные границы ранней седины в разных популяциях неодинаковы; семейная история имеет значение. Американская академия дерматологии указывает, что поседение бывает связано не только с возрастом и наследственностью, но и с отдельными заболеваниями или дефицитами. Обследование выбирают по этим признакам, а не назначают всем одну панель окислительного стресса [118].

Если обнаружена устранимая причина, её корректируют. Но сама седина не доказывает дефицит каталазы, избыток перекиси во всём организме или неизбежность сердечно-сосудистой болезни. Для меня это повод внимательно оценить ситуацию, особенно при необычно раннем или быстром изменении, а не основание обещать возврат цвета с помощью любой антиоксидантной добавки.

Запах старости и окисление липидов кожи

Возраст может менять не только внешний вид кожи, но и её запах. Многие люди узнают характерный запах пожилого человека. Он может оставаться на одежде, мебели и в помещении.

В 2001 году в Journal of Investigative Dermatology исследователи анализировали летучие вещества и поверхностные

липиды кожи людей от 26 до 75 лет. У участников старше 40 лет они обнаружили 2-ноненаль — летучий ненасыщенный альдегид с жирно-травянистым запахом. Омега-7 ненасыщенные жирные кислоты входят в состав липидной плёнки поверхности кожи, которая формируется в том числе из кожного сала. С возрастом в этой поверхностной липидной плёнке увеличивались омега-7 жирные кислоты и липидные перекиси, а 2-ноненаль образовывался при окислительном распаде омега-7 жирных кислот [119].

Это наглядный пример того, как окисление липидов может давать не только лабораторные изменения, но и физически ощутимый летучий продукт.

Возрастной запах не сводится к одному 2-ноненалю. На него влияют состав кожного сала, микробиота кожи, пот, питание, лекарства, заболевания и бытовые условия. Но 2-ноненаль хорошо показывает связь между окислением липидов и изменениями, которые человек может заметить без лаборатории.

Новый запах тоже не стоит автоматически объяснять возрастом. Сначала важно понять, откуда он исходит — от кожи и пота, из полости рта или заметен также в моче, — и что изменилось в гигиене, питании, лекарствах и самочувствии. При стойком новом или распространённом запахе нужен осмотр и поиск причины. Дерматологический ресурс DermNet отдельно выделяет недавнее изменение, не связанное с гигиеной, как основание рассмотреть обследование

[120]. Это гораздо полезнее, чем пытаться убрать неизвестную причину детоксом.

Окисление жира при похудении — другой процесс

Здесь важно различать два процесса, в названии которых есть слово «окисление».

Первый — перекисное окисление липидов. Это повреждающая цепная реакция, о которой мы говорили выше.

Второй — нормальное ферментативное окисление жирных кислот, с помощью которого организм получает энергию. Само по себе это не окислительный стресс.

Когда человек худеет, триглицериды в жировой клетке расщепляются на жирные кислоты и глицерин. Жирные кислоты поступают в ткани и проходят β-окисление в митохондриях. Из них образуется ацетил-КоА, который дальше окисляется в цикле трикарбоновых кислот. В итоге углерод из жира превращается главным образом в углекислый газ, а водород — в воду.

В разборе, опубликованном в BMJ, Рубен Меерман и Эндрю Браун проследили судьбу атомов жира. Для полного окисления 10 кг жира требуется примерно 29 кг вдыхаемого кислорода. В результате образуется около 28 кг CO_2 и 11 кг воды. Если считать только исходные 10 кг жира, примерно 8,4 кг его массы покидают организм через лёгкие в составе CO_2, а около 1,6 кг — в составе воды. Масса конечных продуктов больше 10 кг, потому что в них входит кислород, который человек вдохнул [121].

То есть жир при похудении не «тает» и не превращается в энергию. Энергия высвобождается в процессе его окисления, а атомы жира физически покидают организм в составе углекислого газа и воды.

Из этого не следует, что частое или глубокое дыхание само по себе ускорит потерю жира. Лёгкие выводят углекислый газ, который уже образовался при обмене веществ. Чтобы запас жира уменьшался, организму нужно расходовать этот запас; намеренная гипервентиляция такую задачу не решает [121].

Когда нормальное окисление превращается в окислительный стресс

Связь между работой дыхательной цепи и образованием активных форм кислорода не линейна. Она зависит от состояния отдельных участков цепи, мембранного потенциала, доступности исходных веществ для реакций дыхательной цепи и защитных систем. Поэтому больший расход энергии не означает автоматически большее повреждение, а усиленное использование жира при тренировке не равно окислительному стрессу [89, 91].

Окислительный стресс возникает, когда активных форм кислорода образуется больше, чем успевают обезвредить антиоксидантные ферменты и другие защитные системы. Одновременно клетке приходится восстанавливать или удалять уже повреждённые белки, липиды и участки ДНК. На этот баланс влияют состояние митохондрий, хроническое вос-

паление, курение, токсические воздействия, заболевания и недостаточное восстановление после нагрузки.

Для качественного долголетия важно не только то, насколько хорошо организм сам контролирует окислительные процессы. Мы тоже можем на них влиять: не курить, не создавать бесконтрольный избыток железа и меди, лечить подтверждённые дефициты и обеспечивать нормальное питание. Для антиоксидантных ферментов особенно важны селен, цинк, медь, марганец и железо в физиологическом количестве; для глутатионовой системы — достаточное поступление белка, цистеина, глицина и глутамата; для глутатионредуктазы — витамин B_2 и образование НАДФН; витамин Е помогает останавливать цепное окисление липидов в мембранах. Задача не убрать окисление: без него невозможна жизнь. Задача — поддерживать баланс между образованием активных форм кислорода и их обезвреживанием.

Глава 7. Сигналы роста, гликация и хроническое воспаление

Дополнительный электронный атлас: схемы 7, 10, 20, 21.

Организм постоянно согласует синтез новых структур, использование энергии и удаление повреждённых компонентов. Для этого клетки получают сигналы от гормонов, питательных веществ и собственного энергетического состояния.

В молодости активный рост необходим. Позже постоянное преобладание сигналов роста уже может поддерживать процессы, связанные со старением. Одновременно накапливаются продукты гликации, меняется работа стареющих клеток и усиливается хроническое воспаление.

Здесь разберём основные связи между этими процессами. Важно понять, что происходит, почему это связано со старением и на какие процессы мы можем влиять.

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1

Инсулин — гормон поджелудочной железы. Он выделяется прежде всего в ответ на повышение глюкозы в крови и помогает клеткам использовать и запасать питательные вещества.

Инсулиноподобный фактор роста-1 — ИФР-1 — вырабатывается главным образом в печени под влиянием гормона

роста, но образуется и в других тканях. Он участвует в росте, восстановлении, синтезе белка и поддержании мышечной и костной ткани [122].

Инсулин и ИФР-1 нужны человеку всю жизнь. Важно, насколько долго и в каком состоянии организма эти сигналы остаются активными.

При длительном переедании, когда с пищей регулярно поступает больше калорий, чем организм расходует, особенно при низкой физической активности, чаще формируются условия для гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Клетки дольше получают сигналы о доступности питательных веществ, а пути роста остаются активными.

При инсулинорезистентности ответ некоторых тканей на обычный сигнал инсулина ослабевает. Мышцы хуже усиливают поступление глюкозы, а печень может недостаточно подавлять её производство. Поджелудочная железа некоторое время компенсирует это повышенной секрецией инсулина. Поэтому нормальная глюкоза не всегда означает, что обмен поддерживается прежними усилиями. При этом разные ветви инсулинового сигнала меняются неодинаково: это не полное «выключение» рецепторов [122].

Но слишком низкая активность ИФР-1 тоже не является целью. Она может сопровождаться снижением мышечной массы, плотности костей и способности к восстановлению.

Для долголетия важны чувствительность тканей к метаболическим сигналам и их соответствие потребностям орга-

низма. Синтез новых структур, получение энергии и удаление повреждённых компонентов должны быть согласованы.

mTOR — сигнал роста

mTOR — белок-киназа, то есть фермент, который передаёт сигналы, присоединяя фосфатные группы к другим белкам. Название означает механистическая мишень рапамицина. Этот белок входит в два разных комплекса: mTORC1 и mTORC2. Первый особенно важен для связи питательных сигналов с синтезом белка и аутофагией; второй участвует в других звеньях клеточной сигнализации, обмена и организации клетки. Рапамицин, или сиролимус, изучался как ингибитор прежде всего mTORC1. Белок, комплекс и сигнальный путь — связанные, но не одинаковые понятия [123, 124].

При достаточной доступности аминокислот и энергии, а также соответствующих сигналах факторов роста комплекс mTORC1 способствует синтезу белка и другим анаболическим процессам. Эти сигналы интегрируются: наличие одного питательного вещества не означает одинаковую активацию во всех клетках [124].

Это необходимо после еды, для роста мышц, восстановления тканей и нормальной иммунной функции.

Активный mTORC1 может тормозить запуск макроаутофагии. Поэтому его длительная избыточная активность способна нарушать согласованность построения новых структур и удаления повреждённых. Но зависимость определяет-

ся тканью, условиями и продолжительностью сигнала [124].

После силовой нагрузки синтез белка помогает не только росту мышцы, но и её восстановлению. Одновременно продолжаются контроль качества и утилизация. Вопрос в адекватном ответе на нагрузку, питание и восстановление, а не в постоянном подавлении одного пути.

АМФ-активируемая протеинкиназа — сигнал нехватки энергии

АМФ-активируемая протеинкиназа, или AMPK, реагирует на энергетическое состояние клетки.

Когда энергетическое состояние клетки ухудшается, AMPK помогает ограничить часть затратных процессов и усилить пути получения энергии. Она влияет на использование глюкозы и жирных кислот, образование митохондрий и регуляцию аутофагии. Её задача — восстановить энергетическое равновесие, а не включить особый универсальный режим омоложения [125].

Физическая нагрузка — один из естественных способов активировать AMPK в работающих мышцах. Поэтому тренировка меняет клеточный обмен намного шире, чем просто увеличивает расход калорий.

AMPK может ограничивать активность mTORC1, но обе системы работают в общей сети. Для ремонта нужны и энергия, и синтез белка, и удаление повреждённых компонентов.

Сиртуины

Сиртуины — это семейство из семи ферментов челове-

ка, SIRT1-SIRT7. Они участвуют в настройке работы белков: могут менять активность фермента, взаимодействие белков между собой и доступность участков ДНК для считывания. Поэтому через сиртуины связываются обмен веществ, реакция на нагрузку и обслуживание клетки [126].

Чтобы понять их действие, представим белок не неподвижной деталью, а рабочим инструментом с регулируемыми настройками. К отдельным участкам белка клетка может присоединять небольшие химические группы. Одна из таких модификаций называется ацетилированием. Удаление ацетильной группы — деацетилирование — меняет свойства белка. Именно такую работу выполняют многие сиртуины; некоторые из них удаляют и другие группы. Результат зависит от белка: снятие метки не означает, что любой белок обязательно включится или станет работать сильнее [126, 127].

Если меняется белок, участвующий в обмене энергии, перестраивается соответствующая реакция. Если изменяются гистоны — белки, на которых упакована ДНК, — может меняться доступ к генам. В первых исследованиях Sir2 у дрожжей показали связь его ферментной работы с подавлением считывания определённых участков генома и продолжительностью делительной жизни клетки. Так появился один из экспериментальных мостов между обменом веществ и регуляцией старения [127].

Но у человека семь разных сиртуинов, и работают они в разных местах. SIRT1 действует в ядре и цитоплазме, SIRT3

— преимущественно в митохондриях, SIRT6 — в ядре. Уже поэтому выражение «активировать сиртуины» слишком общее: нужно понимать, какой фермент, в какой ткани и какую задачу мы хотим изменить [126].

Рассмотрим SIRT3. Внутри митохондрий при работе энергетических систем образуется супероксид — одна из активных форм кислорода. Фермент SOD2, митохондриальная супероксиддисмутаза, помогает его перерабатывать. В экспериментальной работе SIRT3 снимал ацетильные группы с определённых участков SOD2 и усиливал её защитную активность. У мышей без SIRT3 защитный эффект ограничения калорийности против окислительного повреждения был ослаблен [128].

Здесь видна последовательность: SIRT3 меняет настройку SOD2 → SOD2 эффективнее перерабатывает супероксид → меняется нагрузка на антиоксидантную систему митохондрии. Сам SIRT3 не является веществом, которое просто ловит все свободные радикалы. Он регулирует работу другой части системы. И на этапе образования перекиси водорода обезвреживание ещё не закончено: дальше нужны ферменты, перерабатывающие перекись [103, 128].

У SIRT6 другая наглядная задача — поддержание устойчивости генома. В опытах на мышиных клетках его отсутствие ухудшало сопротивляемость повреждению ДНК и сопровождалось геномной нестабильностью. У мышей без этого белка возникали тяжёлые нарушения обмена и другие из-

менения, частично напоминавшие возрастные. Это показывает важность фермента для нормальной работы клетки, но не доказывает, что повышение его активности сверх нормы обязательно омолодит человека [129].

Для работы сиртуина нужен NAD^+ — никотинамидадениндинуклеотид. В энергетическом обмене эта молекула переносит электроны, переходя между окисленной формой NAD^+ и восстановленной NADH. В реакции сиртуина роль другая: NAD^+ расходуется как субстрат, то есть как участник самой реакции. Поэтому доступность NAD^+ связывает состояние обмена веществ с возможностью выполнять эту регуляторную работу [126, 127].

Запас NAD^+ зависит от его образования и расходования. Его используют и другие ферменты. Например, поли (АДФ-рибоза) -полимеразы участвуют в ответе на повреждение ДНК, а фермент CD38 расщепляет NAD^+. В экспериментах на мышах возрастное усиление работы CD38 участвовало в снижении NAD^+ и нарушении функции митохондрий через механизм, связанный с SIRT3. Это одна из причин интереса к путям сохранения и восполнения NAD^+ [130].

Отсюда возник интерес к никотинамидрибозиду, NR, и никотинамидмононуклеотиду, NMN, — предшественникам NAD^+. Но между приёмом вещества и результатом для человека несколько ступеней: усвоение, изменение обмена NAD^+ в нужной ткани, работа конкретных ферментов и, наконец, изменение функции. Повышение показателя NAD^+ само по

себе не измеряет всю эту цепочку.

Например, в небольшом десятинедельном рандомизированном исследовании NMN у 25 женщин после менопаузы с предиабетом и избыточной массой тела или ожирением улучшилась чувствительность мышц к инсулину. Это результат для определённой функции и группы участниц, а не измерение общего омоложения. Исследование не устанавливало, что эффект полностью объясняется сиртуинами [131].

Поэтому сиртуины интересны для качественного долголетия как система согласования: они помогают клетке менять работу белков в ответ на её состояние. Понимание этой системы объясняет интерес к исследованиям питания, нагрузки и обмена NAD^+. А оценивать конкретное вмешательство нужно по тому, какую функцию оно улучшило и у кого, а не только по обещанию «включить гены молодости».

Как клетка согласует рост и восстановление

Инсулин, ИФР-1, mTOR, AMPK и сиртуины образуют сеть, которая связывает доступность энергии и питательных веществ с синтезом, хранением, использованием ресурсов и обновлением клетки.

Нельзя постоянно держать организм только в режиме роста и нельзя постоянно держать его только в режиме дефицита.

Мышцам нужны аминокислоты и сигналы, поддерживающие синтез белка, в том числе через mTORC1. Синтез необходим и для восстановления тканей [124].

Возьмём работающую мышцу. Во время нагрузки ей нужно быстро обеспечить сокращение энергией. После нагрузки питательные и механические сигналы поддерживают синтез белка, а системы утилизации продолжают удалять повреждённые компоненты. Восстановление получается из совместной работы, а не из победы одного регулятора над другим. Сила и выносливость меняются тогда, когда этот цикл регулярно повторяется и соответствует возможностям человека [124, 125].

Гликация и гликозилирование — разные процессы

Эти два слова похожи, но означают разные вещи.

Гликозилирование — нормальный ферментативный процесс. Клетка с помощью ферментов присоединяет углеводные структуры к белкам или липидам. Это необходимо для работы рецепторов, гормонов, иммунной системы, клеточных мембран и множества других функций.

Гликация — неферментативная химическая реакция. Сахар или другое реакционноспособное карбонильное соединение без участия фермента присоединяется к белку, липиду или нуклеиновой кислоте и начинает менять структуру этого соединения. Белок может становиться жёстче, хуже выполнять свою функцию, медленнее разрушаться и образовывать дополнительные поперечные связи с соседними молекулами. Поэтому смысл гликации не в том, что сахар просто связался с белком, а в том, что химически изменённая молекула уже работает иначе.

Гликозилирование — управляемая клеткой нормальная биохимия. Гликация при накоплении повреждает свойства молекул и тканей. Наглядный пример похожей химии — румяная корочка на хлебе или мясе при жарке. Она частично образуется в результате реакции Майяра — реакции между сахарами и аминогруппами белков. В организме такие реакции идут намного медленнее и при температуре тела, но принцип тот же: сахар химически изменяет белок. Это не буквальное поджаривание тканей, а понятная модель того, почему гликация со временем меняет их свойства.

Как начинается гликация

Глюкоза — самый знакомый участник гликации, но не единственный. В реакции могут вступать фруктоза, галактоза и рибоза, а ещё быстрее с белками реагируют некоторые продукты обмена — метилглиоксаль, глиоксаль и 3-дезоксиглюкозон. У глюкозы карбонильная группа может реагировать с аминогруппами белков [132, 1075].

Сначала образуется нестойкое соединение — основание Шиффа. Затем оно перестраивается в более устойчивый продукт Амадори.

Через дальнейшие химические и окислительные реакции возникают многочисленные конечные продукты гликации — КПГ.

Гликация идёт и при нормальном уровне глюкозы, но её скорость возрастает при хронической гипергликемии и повышении концентрации реакционноспособных карбониль-

ных соединений. Практический смысл здесь прямой: чем чаще и дольше глюкоза остаётся повышенной, тем больше условий для гликации. Поэтому уменьшение сладких напитков, избытка добавленного сахара и постоянных сладких перекусов — один из способов снизить эту нагрузку вместе с поддержанием нормальной чувствительности к инсулину и физической активностью.

При этом обычное повышение глюкозы после еды — часть нормальной физиологии. Оно не тождественно хронической гипергликемии и не означает, что каждый углеводный продукт немедленно состарил коллаген. Значение имеют длительность и выраженность нарушения обмена, а не страх перед каждым отдельным подъёмом глюкозы [132].

Почему особенно страдают долгоживущие белки

Последствия гликации особенно заметны в структурах, которые обновляются медленно.

Коллаген живёт долго. При накоплении конечных продуктов гликации и дополнительных поперечных связей между волокнами ткань становится более жёсткой.

Это касается не только кожи. Коллаген и другие белки внеклеточного матрикса находятся в стенках сосудов, сухожилиях, хрящах и многих других тканях.

Поэтому гликация связана одновременно с изменением эластичности кожи, жёсткостью сосудистой стенки и другими возрастными изменениями.

Конечные продукты гликации действуют двумя путями

Первый путь — прямое изменение молекулы. Гликация меняет структуру белка, его эластичность, взаимодействие с другими молекулами и скорость разрушения.

Второй путь — передача сигнала через рецепторы.

Один из наиболее изученных рецепторов конечных продуктов гликации называется RAGE. Лигандами называют молекулы, которые связываются с рецептором. При связывании с определёнными лигандами RAGE запускает внутриклеточные сигналы, связанные с образованием активных форм кислорода и воспалением [133].

Так гликация соединяется с окислительным стрессом: окислительные процессы способны усиливать образование некоторых продуктов гликации, а сигналы через RAGE — поддерживать образование активных форм кислорода и воспаление.

Метилглиоксаль, глиоксаль и другие реакционноспособные соединения

Некоторые продукты гликации образуются не напрямую из самой глюкозы, а из более реакционноспособных промежуточных соединений её и других метаболических путей.

Метилглиоксаль, глиоксаль и 3-дезоксиглюкозон относятся к реакционноспособным карбонильным соединениям, которые значительно быстрее сахаров могут изменять белки и ускорять образование конечных продуктов гликации [132, 134].

Метилглиоксаль образуется внутри организма как побоч-

ный продукт обмена. В глиоксалазной системе он сначала взаимодействует с восстановленным глутатионом. Глиоксалаза I преобразует полученное промежуточное соединение, а глиоксалаза II завершает путь: образуется D-лактат и высвобождается глутатион. Здесь глутатион участвует в цикле и восстанавливается как исходный участник, а не просто одноразово сжигается на каждую молекулу [134, 1076].

Это объясняет, почему углеводный обмен, глутатион и защита от реакционноспособных карбонильных соединений связаны. Изменение гликации тканей при приёме или введении глутатиона оценивают отдельно: участие вещества в этой реакции описывает механизм, а величина эффекта зависит от его доступности в нужной ткани и работы всей ферментной цепочки.

Продукты гликации поступают и с пищей

Часть конечных продуктов гликации образуется при приготовлении пищи, особенно при высокой температуре и низкой влажности — жарке, запекании и приготовлении на гриле [135].

Варка, тушение и приготовление с большим количеством воды обычно дают меньше пищевых продуктов гликации, чем интенсивное сухое нагревание.

Но количество КПГ в продукте ещё не означает, что всё это количество всосётся и окажет одинаковое действие в организме. Всасывание и метаболизм разных соединений различаются.

Практический пример — один и тот же продукт, приготовленный во влажной среде или сильно поджаренный до тёмной корочки. Температура, длительность и влажность меняют образование пищевых КПГ [135]. Это аргумент чаще выбирать щадящие способы приготовления, но не повод оценивать весь рацион по одной цифре. Эндогенная гликация зависит прежде всего от происходящего в организме; подсчёт КПГ на тарелке не заменяет оценку углеводного обмена.

Как мы видим гликацию в анализах

Самый знакомый пример — гликированный гемоглобин HbA1c. Гемоглобин внутри эритроцитов постепенно связывает глюкозу. Поскольку клетки крови обновляются, показатель отражает среднюю гликемию примерно за два-три месяца, причём недавний период влияет сильнее. В российских Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом HbA1c используют вместе с другими данными для диагностики и контроля диабета [136].

Но HbA1c зависит и от времени жизни эритроцитов. При их ускоренном разрушении у гемоглобина меньше времени для гликации, и результат может оказаться ниже ожидаемого для фактической глюкозы. Железодефицитная анемия, недавнее переливание крови и особенности гемоглобина тоже могут нарушить соответствие. Поэтому неожиданное расхождение между HbA1c и измерениями глюкозы тре-

бует объяснения, а не автоматического усиления лечения. Эти ограничения отражены и в российских алгоритмах, и в стандартах Американской диабетической ассоциации [136, 137].

Фруктозамин характеризует гликацию циркулирующих белков, прежде всего альбумина, и отражает более короткий период — примерно две-четыре недели. Он может быть полезен, когда HbA1c трудно интерпретировать, но сам зависит от содержания и обмена белков плазмы. Если уровень альбумина или скорость его обновления существенно изменились, результат тоже нельзя читать изолированно [137].

Наконец, это разные молекулы и разные временные окна. HbA1c не измеряет количество поперечных связей в коллагене кожи, а фруктозамин не показывает всю гликацию организма. Эти анализы помогают оценить воздействие глюкозы на определённые белки. По ним нельзя определить, на сколько лет постарела кожа или насколько засахарены все сосуды.

Клеточная сенесценция

Если клетка получила серьёзное повреждение, критически укоротила теломеры или столкнулась с другими стрессовыми сигналами, она может войти в состояние клеточной сенесценции [138, 139].

Сенесцентная клетка обычно перестаёт делиться. Это защищает организм от размножения повреждённой клетки.

Это состояние отличается от обычного покоя: покоящаяся клетка способна снова войти в цикл деления при подходя-

щем сигнале, а остановка при сенесценции обычно устойчива. Оно отличается и от апоптоза: сенесцентная клетка жива и метаболически активна. Временное появление таких клеток может участвовать в заживлении и защите от опухолевого роста. Проблему создаёт в том числе их длительное накопление и неблагоприятное действие на ткань [138, 139].

Что выделяют стареющие клетки

Сенесцентные клетки меняют набор выделяемых веществ. Они могут секретировать провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста и ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс.

Такой набор сигналов называют секреторным фенотипом стареющих клеток [140].

Эти вещества меняют окружающую ткань, поддерживают воспаление и способны влиять на соседние клетки.

Этот секреторный набор обозначают SASP. Он неодинаков у всех сенесцентных клеток: зависит от ткани, причины повреждения и времени после его возникновения. Поэтому одна молекула в крови не является универсальным счётчиком таких клеток [140].

В молодом организме иммунная система часто удаляет такие клетки. С возрастом их образование увеличивается, а удаление может становиться менее эффективным.

Теория inflamm-aging: хроническое возрастное воспаление

Теория inflamm-aging описывает хроническое слабое вос-

паление, которое постепенно усиливается с возрастом даже без острой инфекции. Термин inflamm-aging предложил Клаудио Франчески с коллегами в 2000 году в работе об иммунном старении [141]. В обновлённой системе признаков старения 2023 года хроническое воспаление выделено как один из 12 признаков старения [36]. Сегодня inflamm-aging одновременно остаётся важной концепцией старения и описывает один из ключевых механизмов возрастных изменений.

Источниками inflamm-aging могут быть сенесцентные клетки, висцеральная жировая ткань, изменения кишечного барьера и микробиоты, повреждённые митохондрии, хронические инфекции, продукты гликации и другие сигналы повреждения. Эти процессы способны поддерживать друг друга: воспаление ухудшает метаболизм и функцию тканей, а повреждённые ткани и клетки создают новые провоспалительные сигналы [141, 142].

Острое воспаление при этом необходимо: оно помогает бороться с инфекцией, удалять повреждённые клетки и запускать восстановление. Проблема возникает, когда слабый воспалительный фон сохраняется хронически. Он связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсулинорезистентностью, потерей мышечной массы, нейродегенеративными процессами и другими возрастными нарушениями [141, 142].

Даже повышенный С-реактивный белок не объясняет

причину такого воспаления сам по себе. Недавняя инфекция, активное заболевание, избыток висцерального жира и длительная метаболическая нагрузка — разные ситуации. Поэтому важно выяснить, сохраняется ли повышение показателя и чем оно объясняется. Практический смысл — найти и уменьшить конкретные источники хронической воспалительной нагрузки: снижение концентрации С-реактивного белка без выяснения причины не равнозначно уменьшению возрастного риска.

Жировая ткань тоже участвует в воспалении

Жировая ткань — не просто место хранения энергии. Она выделяет гормоны и сигнальные молекулы.

При увеличении висцеральной жировой ткани меняется её кровоснабжение, работа жировых клеток и состав иммунных клеток. Повышается выделение ряда провоспалительных сигналов.

Например, при ожирении в жировой ткани увеличивается содержание макрофагов — иммунных клеток, участвующих в воспалительном ответе. В работе Weisberg и коллег это показали в образцах человека и в экспериментальных моделях. Макрофаги оказались важным источником провоспалительных сигналов, включая фактор некроза опухоли [143]. Так меняется сама среда, в которой жировые и другие клетки отвечают на инсулин.

Так ожирение связывается с инсулинорезистентностью и хроническим воспалением.

Таким образом, жировая ткань связывает хранение энергии, иммунную реакцию и обмен веществ. Избыток висцерального жира может поддерживать инсулинорезистентность и воспаление, а нарушение гликемии добавляет условия для ускоренной гликации. Это не обязательная одинаковая последовательность у всех людей, но понятный пример взаимного усиления процессов.

Истощение стволовых клеток

Стволовые клетки нужны для обновления тканей. Они способны делиться и давать начало более специализированным клеткам.

С возрастом количество и функция некоторых популяций стволовых клеток меняются. На них влияют повреждение ДНК, изменения эпигенома, воспаление, состояние окружающей ткани и метаболические сигналы [144].

В результате ткани могут хуже восстанавливаться после повреждения.

Это не означает, что все стволовые клетки просто заканчиваются. Меняется их способность активироваться, делиться, сохранять качество и правильно взаимодействовать с окружающей средой.

У мышцы есть собственные клетки-предшественники — сателлитные клетки. Для нормального ремонта им нужно вовремя выйти из покоя, размножиться и участвовать в восстановлении волокон, сохранив запас на будущее. В эксперименте на мышах возрастные изменения окружающей сре-

ды, или ниши, нарушали этот баланс через сигналы фактора роста фибробластов 2 (FGF2) [145]. Поэтому дело не только в числе клеток: даже имеющийся запас может работать неправильно в изменённой ткани.

Меняется и общение между клетками

Клетки постоянно обмениваются сигналами: гормонами, цитокинами, нейромедиаторами, факторами роста и другими молекулами.

С возрастом меняется не только количество отдельных сигналов, но и чувствительность клеток к ним [146].

Одновременно меняются тканевые барьеры — структуры, которые регулируют, что может проходить между кровью и тканями или между внешней средой и организмом.

К таким барьерам относятся кишечный эпителий, гематоэнцефалический барьер, сосудистый эндотелий и другие структуры.

Нарушение барьерной функции может усиливать воспаление и менять межклеточный обмен.

Например, кишечный эпителий отделяет содержимое кишечника от внутренних тканей. При нарушении барьера микробные компоненты могут сильнее воздействовать на иммунную систему. В исследовании на мышах возрастные изменения микробиоты были связаны с повышением проницаемости и воспалением; эксперименты помогли проверить часть причинной цепочки [147]. Это не основание диагностировать человеку «дырявый кишечник» по одной устало-

сти. Сосудистый эндотелий тоже не пассивная перегородка: он регулирует обмен и сигналы между кровью и сосудистой стенкой.

Почему эти процессы нужно рассматривать вместе

Если с пищей длительно поступает больше калорий, чем организм расходует, особенно при малой физической активности, чаще формируются висцеральное ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [386, 387]. Нарушение углеводного обмена ускоряет гликацию. Конечные продукты гликации меняют белки и поддерживают воспалительную сигнализацию [132, 134]. Окислительный стресс усиливает повреждение молекул [115]. Сенесцентные клетки выделяют воспалительные сигналы. Хроническое воспаление, в свою очередь, ухудшает работу тканей и обмен веществ [138, 139, 148].

Получается сеть взаимосвязанных процессов. Воздействуя на один из них, мы часто затрагиваем несколько других.

Что зависит от нас

Мы не можем и не должны полностью выключать инсулин, mTOR, активные формы кислорода или воспаление. Эти системы нужны для жизни.

Но мы можем уменьшать их хроническую перегрузку.

Нормальная масса тела и контроль висцерального жира уменьшают метаболическую и воспалительную нагрузку. Физическая активность улучшает чувствительность к инсу-

лину, активирует энергетические пути в мышцах и помогает сохранять мышечную массу.

Контроль глюкозы уменьшает условия для избыточной гликации. Отказ от курения снижает окислительную и воспалительную нагрузку. Сон и восстановление влияют на гормональные и метаболические сигналы.

Питание, тренировки, масса тела, сон и лечение метаболических нарушений действуют не на одну отдельную мишень старения. Они одновременно меняют несколько связанных процессов.

Оценивать результат лучше по понятным задачам. Стало легче ходить и переносить нагрузку? Сохраняются ли мышцы? Улучшился ли контроль уже выявленного диабета или давления? Изменились ли показатели риска, ради которых проводилось вмешательство? Такой подход связывает клеточную биологию с жизнью человека и не требует измерять каждую молекулу из этой главы.

Что важно вынести из этой главы

Сигналы роста необходимы, но их активность должна соответствовать состоянию организма.

mTORC1 связывает питательные и ростовые сигналы с синтезом и утилизацией; AMPK помогает сохранять энергетическое равновесие. Восстановление требует согласованной работы этих и других систем.

Гликация отличается от нормального гликозилирования и при накоплении меняет белки, липиды и другие молекулы.

Конечные продукты гликации способны повреждать ткани непосредственно и поддерживать воспалительные сигналы через рецепторы.

Сенесцентные клетки могут накапливаться и поддерживать хроническое воспаление.

С возрастом меняются стволовые клетки, межклеточные сигналы и тканевые барьеры.

Все эти процессы связаны между собой. Поэтому полезный для человека результат обычно складывается из нескольких изменений — в функции, обмене, состоянии тканей и способности восстанавливаться.

Углублённый разбор 7.1. Три фазы детокса: биотрансформация и выведение веществ

Теперь проследим другую цепочку — как организм изменяет вещества и выводит продукты их обмена. Для понимания роли печени, кишечника, ферментов и кофакторов важно разобрать каждый этап отдельно.

Этот раздел — база для следующих частей книги. К этим механизмам мы будем возвращаться, когда будем разбирать гормоны, лекарства, кишечник, питание, кожу, волосы и другие способы влиять на здоровье и старение. Здесь важно один раз понять всю цепочку: что происходит с веществом, какие ферменты его меняют, какие вещества нужны этим реакциям и как метаболит окончательно покидает организм.

Эти реакции идут постоянно и необходимы для нормальной жизни. При этом задача не в том, чтобы ускорить все

фазы сразу. Для одного пути может не хватать исходного вещества для реакции или кофактора — компонента, необходимого ферменту для работы. Другой путь может быть избыточно активирован лекарством, курением или другим воздействием. Поэтому важно понимать конкретный путь и поддерживать согласованную работу всей системы.

Организм каждую минуту перерабатывает вещества, которые образуются внутри него или поступают извне. Это гормоны, билирубин, нейромедиаторы, продукты обмена, лекарства, алкоголь, компоненты дыма, пищевые вещества и соединения из окружающей среды.

Часть этих молекул можно использовать сразу. Часть нужно химически изменить. Некоторые нужно сделать менее активными или более водорастворимыми, чтобы затем вывести с мочой или желчью.

Для понимания эту систему удобно делить на три фазы детокса. Это не три изолированных процесса, а последовательная работа ферментов и транспортных систем. Не каждое вещество обязательно проходит все три фазы по порядку, но такая схема помогает понять общую логику.

Фаза I меняет химическую структуру молекулы. Фаза II присоединяет к ней дополнительную химическую группу и подготавливает к дальнейшему выведению. Фаза III переносит получившееся соединение из клетки и помогает вывести его через почки, желчь и кишечник.

Главное в этой системе — согласованность. Первая фа-

за иногда создаёт более реакционноспособный промежуточный продукт. Тогда вторая фаза должна быстро его обезвредить, а третья — вывести.

Фаза I. Химическое превращение вещества

В первой фазе происходят реакции окисления, восстановления и гидролиза. Чаще всего они создают или открывают в молекуле участок, с которым дальше сможет работать вторая фаза.

Главную роль в окислительных реакциях играют цитохромы P450. Это большое семейство ферментов. Они особенно активно работают в печени, но присутствуют также в кишечнике, почках, лёгких и других тканях [149].

Фермент распознаёт не то, откуда взялась молекула и зачем человек её принял, а её химическое строение. Поэтому один и тот же цитохром может участвовать и в обмене собственного гормона, и в превращении лекарства. Например, CYP3A4 участвует в метаболизме многих лекарств и одновременно вовлечён в обмен стероидных соединений.

Из-за этого лекарства, продукты питания и другие вещества могут влиять друг на друга: если два соединения используют один и тот же фермент или одно из них меняет его активность, концентрация другого вещества тоже может измениться.

Какие цитохромы особенно важны

CYP3A4 и CYP3A5 перерабатывают очень большое количество лекарств и участвуют в обмене стероидных соеди-

нений. CYP2D6 важен для ряда антидепрессантов, нейролептиков, обезболивающих и других препаратов. CYP2C19 участвует в превращении клопидогрела и некоторых ингибиторов протонной помпы. CYP2C9 участвует в метаболизме варфарина и ряда противовоспалительных препаратов. CYP1A2 перерабатывает, в частности, кофеин. CYP2E1 участвует в обмене этанола и некоторых небольших молекул и способен образовывать реакционноспособные метаболиты.

Но слово «перерабатывает» скрывает разные результаты. CYP2C19 участвует в превращении клопидогрела в активный метаболит, а CYP2D6 — в превращении кодеина в морфин. Снижение активности в этих случаях может ослабить образование действующего вещества. Когда же фермент удаляет уже активное лекарство, его торможение способно повысить концентрацию. Поэтому назвать цитохром недостаточно: нужно знать направление конкретного превращения [150, 151].

Этот список нужен не для запоминания. Он показывает, почему разные люди могут по-разному реагировать на одну и ту же дозу лекарства и почему генетика, курение, алкоголь, питание и другие препараты иногда меняют действие лечения.

Откуда цитохромы берут энергию для реакции

Для многих реакций цитохромов P450 нужны кислород и электроны. Их источником служит НАДФН — перенос-

чик электронов для восстановительных реакций. НАДФН обеспечивает восстановительную способность этой реакции: речь идёт о переносе электронов, а не о расходовании АТФ на каждом шаге.

НАДФН образуется в клетке в нескольких метаболических путях. Один из основных источников — пентозофосфатный путь. Электроны от НАДФН через специальный фермент — НАДФН-цитохром-Р450-редуктазу — передаются цитохрому Р450. Цитохром использует эти электроны и кислород, чтобы изменить вещество, участвующее в реакции [152].

Этот же НАДФН нужен антиоксидантной системе, например для восстановления окисленного глутатиона. Поэтому клеточный окислительно-восстановительный баланс и биотрансформация тесно связаны.

Связь первой фазы с активными формами кислорода

Работа цитохромов не всегда идёт идеально. Часть кислорода может восстанавливаться не до конца. Тогда образуются супероксид $O_2^{\bullet -}$ и перекись водорода H_2O_2.

Особенно хорошо способность образовывать активные формы кислорода изучена для CYP2E1. Этот фермент участвует в метаболизме этанола и ряда других веществ. При высокой активности CYP2E1 окислительная нагрузка может увеличиваться.

Здесь первая фаза соединяется с темой, которую мы уже разобрали в разделе об окислительном стрессе. Цитохромы

помогают перерабатывать вещества, но одновременно могут создавать активные формы кислорода и реакционноспособные промежуточные метаболиты. Поэтому клетке нужны глутатион и другие системы антиоксидантной защиты.

Почему первая и вторая фазы должны работать согласованно

Самый понятный пример — парацетамол.

При обычной дозе большая часть парацетамола сразу обезвреживается во второй фазе: проходит глюкуронирование и сульфатирование. Небольшая часть проходит через цитохромы, прежде всего CYP2E1, и превращается в NAPQI — реакционноспособный метаболит.

В норме NAPQI быстро связывается с глутатионом и теряет токсичность.

При передозировке парацетамола безопасные пути метаболизма перегружаются, образование NAPQI увеличивается, а запас восстановленного глутатиона истощается. Тогда NAPQI начинает связываться с белками клеток печени и повреждать их [153].

N-ацетилцистеин используют как антидот именно потому, что он даёт организму цистеин — аминокислоту, необходимую для восстановления запасов глутатиона. Глутатион снова связывает NAPQI и снижает повреждение печени [154].

На этом примере хорошо видно, что имеется в виду под согласованной работой фаз: первая фаза создала реакционноспособный продукт, вторая должна его быстро связать. Ес-

ли этого не происходит, промежуточный метаболит повреждает клетку.

Ингибирование и индукция ферментов

Активность ферментов первой фазы может уменьшаться или увеличиваться.

Ингибирование означает, что фермент работает медленнее. Если лекарство обычно разрушается этим ферментом, его концентрация в крови может повыситься.

Индукция означает, что количество или активность фермента увеличивается. Тогда некоторые вещества начинают перерабатываться быстрее. Но результат зависит от конкретного вещества. Если лекарство должно сначала превратиться в активную форму, ускорение этого превращения может, наоборот, усилить действие.

Поэтому любое взаимодействие оценивают не вообще, а для конкретной пары: какой фермент, какое вещество, что образуется после реакции.

Грейпфрут — пример влияния пищи на ферменты

Грейпфрут показывает, почему пища может менять действие лекарств. FDA предупреждает: компоненты грейпфрута подавляют кишечный CYP3A4. Для некоторых препаратов это означает, что меньше вещества разрушится до попадания в кровь и концентрация станет выше. Среди примеров FDA — симвастатин и аторвастатин; эффект и ограничения уточняют по инструкции конкретного препарата. Правило нельзя автоматически переносить на все статины [155].

Есть и обратное направление. Фруктовые соки, включая грейпфрутовый, могут уменьшать всасывание фексофенадина, влияя на транспортные системы. Тогда лекарства в крови становится меньше [155]. Поэтому объяснение «грейпфрут всегда усиливает таблетки» тоже неверно. Нужно знать препарат, фермент или переносчик и результат взаимодействия.

Фаза II. Конъюгация

Во второй фазе к исходной молекуле или к продукту первой фазы присоединяется дополнительная химическая группа. Это может быть глюкуроновая кислота, сульфатная группа, глутатион, ацетильная или метильная группа, а для некоторых соединений — аминокислота. Этот процесс называется конъюгацией.

Конъюгация часто делает молекулу менее активной и более водорастворимой. После этого её легче транспортировать и вывести.

Слово «часто» здесь существенно. Метилирование и ацетилирование не обязаны увеличивать растворимость в воде; результат зависит от молекулы. Конъюгация также не гарантирует полной потери активности. Поэтому фазу II точнее понимать как изменение свойств вещества, после которого оценивают дальнейший транспорт, действие и возможные обратные превращения.

Основные пути второй фазы — глюкуронирование, сульфатирование, связывание с глутатионом, ацетилирование, метилирование и конъюгация с аминокислотами.

Глюкуронирование

Глюкуронирование выполняют ферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы — UGT.

Они присоединяют к молекуле глюкуроновую кислоту. Донором служит УДФ-глюкуроновая кислота, которая образуется из глюкозы через УДФ-глюкозу [156].

Через глюкуронирование проходят билирубин, стероидные гормоны, многие лекарства и другие соединения.

Получившийся глюкуронид обычно становится более водорастворимым. Затем он может выводиться с мочой или поступать с желчью в кишечник.

У разных ферментов UGT свои предпочтительные субстраты. Например, UGT1A1 особенно важна для билирубина и одновременно участвует в метаболизме некоторых лекарств.

Что нужно для глюкуронирования: ферменты UGT и УДФ-глюкуроновая кислота. УДФ-глюкуроновая кислота образуется из УДФ-глюкозы; при её образовании работает $НАД^+$. Специального витамина, который сам по себе включает глюкуронирование, нет. Для нормальной работы важны сохранная функция печени, нормальный энергетический обмен и отсутствие выраженного дефицита питания.

Сульфатирование

Сульфатирование выполняют сульфотрансферазы — SULT.

Они присоединяют сульфатную группу. Донором служит

PAPS — активированная форма сульфата. PAPS синтезируется из неорганического сульфата в два последовательных этапа, и на эти реакции расходуются две молекулы АТФ [157].

Сульфатирование участвует в обмене стероидных и тиреоидных гормонов, катехоламинов, лекарств и других веществ.

Откуда берётся сульфат: часть поступает с пищей, часть образуется в организме при обмене серосодержащих аминокислот — прежде всего метионина и цистеина. Поэтому для этого пути важны достаточное белковое питание, серосодержащие аминокислоты и нормальное образование АТФ. Если сульфата достаточно, дополнительный приём серосодержащих добавок сам по себе не ускоряет сульфатирование.

MSM — метилсульфонилметан — содержит органическую серу. Но наличие серы в добавке не доказывает, что её приём устранит недостаток активированного сульфата или клинически улучшит сульфатирование. Между составом продукта и таким лечебным выводом должно быть исследование конкретного эффекта; одной биохимической ассоциации недостаточно.

Связывание с глутатионом

Глутатион-S-трансферазы — GST — присоединяют глутатион к реакционноспособным соединениям.

Этот путь особенно важен, когда нужно быстро обезвредить электрофильный промежуточный метаболит, способ-

ный связываться с белками или ДНК.

Глутатион состоит из трёх аминокислот: глутамата, цистеина и глицина. Он синтезируется в два этапа, и на каждом расходуется АТФ. Цистеин часто становится ограничивающим субстратом: это означает, что именно его доступность чаще других компонентов ограничивает скорость синтеза глутатиона. Если цистеина мало, наличие достаточного количества глутамата и глицина не позволяет синтезировать нужное количество глутатиона [158].

Здесь важно не смешать две задачи глутатиона. При обезвреживании перекисей восстановленный GSH превращается в окисленный GSSG, а глутатионредуктаза возвращает его в GSH с помощью НАДФН. При конъюгации глутатион связывается с другим веществом: такой конъюгат дальше перерабатывается и выводится. Он не возвращается в свободный GSH той же простой реакцией редуктазы [158].

Поэтому глутатионовая система одновременно участвует и в биотрансформации, и в защите от окислительного стресса.

Что нужно для нормальной глутатионовой системы: достаточное поступление белка, глутамата, цистеина и глицина; АТФ для синтеза глутатиона; витамин B_2 для ФАД в составе глутатионредуктазы; НАДФН для восстановления GSSG обратно в GSH. Витамин B_6 участвует в транссульфурации — цепочке реакций превращения гомоцистеина в цистеин.

Ацетилирование

Ацетилирование выполняют N-ацетилтрансферазы — NAT. Донором ацетильной группы служит ацетил-КоА. Ацетил-КоА — один из центральных метаболитов клетки: он образуется из пирувата при обмене углеводов, при β-окислении жирных кислот, а также из некоторых аминокислот и ацетата.

Коэнзим А, входящий в состав ацетил-КоА, синтезируется с участием пантотеновой кислоты — витамина B_5, цистеина и АТФ. Коэнзим А — не коэнзим Q10. Это разные молекулы: коэнзим А переносит ацильные группы в обменных реакциях, а коэнзим Q10 участвует прежде всего в дыхательной цепи митохондрий [159].

Особенно хорошо изучен фермент NAT2. Генетические варианты NAT2 делят людей на более медленных и более быстрых ацетиляторов.

Это имеет клиническое значение для некоторых лекарств. Например, скорость ацетилирования влияет на концентрацию изониазида и риск его нежелательных эффектов.

В рандомизированном исследовании у 172 пациентов с туберкулёзом в Японии дозирование изониазида с учётом NAT2 сравнили с обычной схемой.

Подбор дозы с учётом NAT2 дал конкретный результат. Среди пациентов, медленно перерабатывающих изониазид, связанное с препаратом повреждение печени возникло у 78% получавших стандартную дозу; в небольшой подгруппе

с дозированием по генетическому результату таких случаев не зарегистрировали. Среди быстро перерабатывающих препарат признаки недостаточного ответа на лечение к восьмой неделе встречались у 15% при подборе дозы и у 38% при стандартной схеме. Ответ оценивали по сохранению возбудителя в посеве или отсутствию улучшения на рентгенограммах [160]. Здесь генетическая особенность помогала подобрать дозу конкретного лекарства: уменьшить избыточное воздействие у одних пациентов и обеспечить достаточное у других.

Метилирование и COMT

COMT — катехол-О-метилтрансфераза. Этот фермент переносит метильную группу на молекулы с катехольным участком [161, 162].

Катехольный участок — это ароматическое кольцо с двумя соседними гидроксильными группами ОН. Такой фрагмент есть у дофамина, норадреналина и адреналина. Среди эстрогенных метаболитов к катехольным относятся, например, 2-гидроксиэстрон, 2-гидроксиэстрадиол, 4-гидроксиэстрон и 4-гидроксиэстрадиол.

Поэтому COMT участвует и в обмене катехоламинов, и в метаболизме катехольных эстрогенов.

Донором метильной группы служит S-аденозилметионин — SAM. Для работы COMT также нужен магний.

COMT метилирует малые молекулы-субстраты. Метилирование самой ДНК выполняют другие ферменты. Оба про-

цесса используют метильные группы, но это не одна реакция, и вариант COMT не измеряет состояние всего эпигенома [161, 162].

SAM образуется из метионина. После отдачи метильной группы он превращается в S-аденозилгомоцистеин, а затем — в гомоцистеин. Гомоцистеин может снова превращаться в метионин или уходить в путь образования цистеина и глутатиона.

Поэтому работа COMT связана с фолатно-метиониновым обменом. В этой сети важны фолат, витамин B12, витамин B6, витамин B2, магний, достаточное поступление белка и метионина.

Здесь нужно различать непосредственных участников реакции и более широкую обменную сеть. Для самой COMT метильную группу предоставляет SAM, а магний помогает работе фермента. Фолат и витамины B_{12}, B_6 и B_2 участвуют в связанных реакциях образования и обмена метильных доноров; они не являются четырьмя одинаковыми прямыми кофакторами COMT. Это различие помогает выбирать, что именно проверять и корректировать.

Что означает медленный COMT

Один из наиболее изученных вариантов гена COMT — Val158Met, rs4680.

Вариант Met связан с меньшей стабильностью фермента и в среднем с более низкой его активностью по сравнению с вариантом Val. У человека с Met/Met активность COMT

обычно ниже, у Val/Val — выше, у гетерозигот — промежуточная [163].

Но генетический тест показывает вариант гена, а не скорость всех реакций COMT в организме в конкретный день.

На фактическую работу системы влияют доступность SAM и магния, гормональный фон, количество субстратов, другие ферменты и состояние одноуглеродного обмена.

Под количеством субстратов здесь имеются в виду сами молекулы, которые COMT должен метилировать: дофамин, норадреналин, адреналин, 2-гидроксиэстрон, 2-гидроксиэстрадиол, 4-гидроксиэстрон и 4-гидроксиэстрадиол. Для них нет пищевой нормы или целевого количества для хорошей работы COMT. Чем больше таких молекул одновременно поступает на этот путь, тем выше нагрузка на фермент. Поэтому их не нужно специально увеличивать. Практически важнее обеспечить нормальную работу самого пути — достаточный SAM и магний, а также нормальный фолатно-метиониновый обмен.

Обеспечить достаточность означает выяснить, есть ли нехватка или другая причина нарушения, и при необходимости её устранить. Это может потребовать изменения питания или приёма конкретного нутриента. Но результат rs4680 сам не показывает дефицит магния, SAM или витаминов и не задаёт дозу добавки. Важны также ткань и другие пути превращения субстратов: по генотипу нельзя напрямую вычислить содержание дофамина или эстрогенов.

Что можно делать при варианте сниженной активности COMT

Здесь нет одной таблетки или одной еды, которая исправляет ген.

Логика действий зависит от того, зачем вообще смотрели COMT. Если генетический тест выявил rs4680 Met/Met, то есть вариант, который в среднем связан со сниженной активностью COMT, дальше оценивают не сам ген изолированно, а тот обменный путь, который важен в конкретной ситуации.

Сам по себе вариант rs4680 Met/Met не задаёт стандартного набора анализов или добавок. Обследование выбирают по жалобам, питанию, заболеваниям, лекарствам и конкретной клинической задаче. Если есть основания подозревать нарушения одноуглеродного обмена или дефициты, могут потребоваться оценка питания, магния, фолата, витаминов B12, B6 и B2, а также гомоцистеина; подтверждённые дефициты корректируют. Этот перечень не означает, что каждый носитель варианта COMT должен сдавать все перечисленные анализы. Если вопрос связан с эстрогенами, оценивают гормональную ситуацию и при клинической необходимости их метаболиты. Если человек принимает лекарства, учитывают их собственные пути метаболизма и взаимодействия.

То есть один и тот же результат COMT не означает одинаковую коррекцию для всех: действия зависят от того, какой именно обменный путь и какая клиническая задача рассматриваются.

Для наглядности — три ситуации. Первая: человек чувствует себя хорошо, а вариант COMT нашёлся в широком генетическом отчёте. Исправлять один результат добавками не требуется. Вторая: есть симптомы и обстоятельства, позволяющие подозревать дефицит, например ограничительное питание или нарушение всасывания. Тогда выясняют конкретную нехватку и восполняют её; работа связанной обменной сети получает необходимый компонент, но сам ген не меняется. Третья: вопрос возник из-за реакции на лекарство. Здесь проверяют рекомендации для точной пары ген — препарат, а не подбирают универсальный набор метильных доноров.

Например, Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) рассматривает CYP2D6, OPRM1 и COMT в рекомендациях по опиоидам, но не даёт рекомендаций менять лечение на основании COMT: доступные данные для этого недостаточны и неоднородны [151]. Это ограничение конкретного клинического вывода, а не отрицание роли фермента или витаминов в обмене.

Автоматически назначать высокие дозы метилфолата, SAM или других метильных доноров только потому, что выявлен rs4680 Met/Met или другой вариант, связанный со сниженной активностью COMT, оснований нет.

Отдельно о грейпфруте. Его иногда советуют при варианте медленного COMT, но подтверждённый механизм грейпфрута другой: фуранокумарины подавляют кишечный

CYP3A4 и могут менять концентрацию некоторых лекарств. Доказанного способа ускорить COMT с помощью грейпфрута нет.

Конъюгация с аминокислотами

Некоторые соединения связываются с аминокислотами. У человека наиболее хорошо изучена конъюгация с глицином: например, бензойная кислота связывается с глицином и превращается в гиппуровую кислоту. Фенилуксусная кислота может связываться с глутамином. Желчные кислоты конъюгируются преимущественно с глицином или таурином.

Перед конъюгацией многие карбоновые кислоты сначала активируются и превращаются в ацил-КоА. Для этого нужен коэнзим А и энергия. Коэнзим А синтезируется с участием витамина B_5, цистеина и АТФ [159, 164].

Поэтому для аминокислотной конъюгации важны достаточное белковое питание и доступность конкретных аминокислот — прежде всего глицина, глутамина и таурина в тех реакциях, где они используются, — а также нормальный синтез коэнзима А и АТФ.

Фаза III. Транспорт и фактическое выведение

После химического превращения молекулу ещё нужно переместить через клеточную мембрану и вывести из организма. Присоединение глюкуроновой кислоты или другой группы меняет свойства вещества, но не переносит его автоматически из клетки в желчь или мочу. Эту работу выполняют транспортные белки.

У клетки печени есть разные направления выхода. Одна сторона обращена к крови, другая — к желчному канальцу. От того, какой переносчик узнаёт вещество и на какой стороне клетки он находится, зависит дальнейший маршрут. Например, белок MRP2, кодируемый геном ABCC2, переносит ряд соединений из печёночной клетки в желчь. Для активного транспорта он использует энергию АТФ — аденозинтрифосфата [165].

Возьмём билирубин и пройдём путь целиком. При распаде гемоглобина образуется непрямой, ещё не конъюгированный билирубин. В крови его переносит альбумин. Печёночная клетка захватывает билирубин, а фермент UGT1A1 присоединяет к нему глюкуроновую кислоту. Это пример фазы II. Затем MRP2 переносит образовавшиеся конъюгаты в желчь — здесь наглядно видна фаза III. С желчью они поступают в кишечник, где далее превращаются; большая часть продуктов этого обмена покидает организм с калом [165, 166, 167].

Транспорт — самостоятельный этап, и его нарушение может иметь последствия даже при сохранном превращении вещества. При синдроме Дубина-Джонсона изменения ABCC2 нарушают работу MRP2: конъюгированный билирубин хуже выводится в желчь и повышается в крови. Это редкое наследственное состояние помогает понять принцип: молекулу можно подготовить к выведению, но затруднить её выход из клетки [168].

MRP2 — только один из переносчиков. Р-гликопротеин, белки семейства MRP — белки множественной лекарственной устойчивости — и BCRP, белок устойчивости рака молочной железы, имеют разные наборы переносимых веществ. Названия MRP и BCRP связаны с историей их изучения, но эти белки работают и в нормальных тканях. Некоторые транспортёры ограничивают поступление лекарства в организм или защищают отдельные ткани от его проникновения. Поэтому нельзя считать их единой помпой детокса, которую полезно усиливать для любых веществ [169].

Другой маршрут ведёт через кровь к почкам. В почечном клубочке небольшие молекулы могут переходить из крови в фильтрат. Далее в канальцах часть веществ дополнительно переносится из крови в будущую мочу, а часть возвращается обратно. Окончательное выведение зависит от сочетания фильтрации, канальцевого транспорта и обратного всасывания. Таким образом, вещество может уже выйти из печени, но всё ещё оставаться в организме [169, 170].

Нарушение работы одного переносчика и снижение функции почек — разные ситуации. В первом случае может страдать преимущественно обращение определённых веществ; во втором изменяется более широкий процесс их удаления почками. Поэтому при оценке выведения лекарства учитывают не только превращения в печени, но и почечную функцию, особенности транспорта и взаимодействия с другими препаратами [169].

Если коротко: фермент меняет молекулу, переносчик перемещает её через мембрану, а орган выведения обеспечивает выход из организма. При поступлении в кишечник остаётся ещё одна развилка: вещество либо покинет организм, либо после новых превращений частично всосётся снова. Теперь посмотрим, как это происходит при глюкуронировании.

Глюкуронирование, кишечник и β-глюкуронидаза

Представим молекулу, которая прошла глюкуронирование в печени.

UGT присоединила к ней глюкуроновую кислоту. Получившийся глюкуронид поступил с желчью в кишечник.

В кишечнике живут бактерии, которые производят ферменты β-глюкуронидазы. Эти ферменты могут разрывать связь между молекулой и глюкуроновой кислотой.

После деконъюгации высвобождается исходное вещество или его активный метаболит. Если свойства этого соединения позволяют, оно может снова всосаться через кишечную стенку и вернуться через воротную вену в печень.

Этот круг называется кишечно-печёночной рециркуляцией.

Так могут перерабатываться разные глюкурониды: стероидные гормоны, билирубин, желчные соединения и метаболиты некоторых лекарств.

Наглядный пример с лекарством

Хороший пример — противоопухолевый препарат иринотекан.

Его активный метаболит SN-38 в печени обезвреживается глюкуронированием и превращается в SN-38G. Затем SN-38G выводится с желчью в кишечник.

Бактериальная β-глюкуронидаза способна снять глюкуроновую кислоту и снова превратить SN-38G в активный SN-38 прямо в кишечнике [171].

Повторная активация SN-38 повреждает кишечный эпителий и является одной из причин тяжёлой отсроченной диареи при лечении иринотеканом.

Этот пример хорошо показывает, что глюкуронирование ещё не всегда означает окончательное выведение вещества.

Почему регулярный стул имеет значение

Соединения, попавшие с желчью в кишечник, ещё должны пройти его и выйти из организма. Время транзита влияет на продолжительность контакта с микробиотой и кишечной стенкой.

В российских клинических рекомендациях «Запор», разработанных гастроэнтерологами и колопроктологами и одобренных Научно-практическим советом Минздрава России, оценивают не только частоту стула. Важны его консистенция, натуживание, чувство неполного опорожнения, лекарства, сопутствующие заболевания и длительность изменений. Запор бывает связан с замедленным транзитом, нарушением самого опорожнения или другой болезнью; помощь в этих ситуациях различается [172].

Кровь в стуле, необъяснимое похудение и нарастающие

изменения требуют медицинской оценки. Цель — восстановить комфортное опорожнение и разобраться с причиной, а не добиваться ежедневного стула любой ценой или проводить бесконечные чистки [172].

Покажем тот же механизм на примере эстрогенов

Эстрогены удобны как пример, потому что их метаболизм проходит через несколько фаз сразу.

На первой фазе эстрон и эстрадиол могут гидроксилироваться с участием цитохромов P450. Так образуются, в частности, 2-гидрокси- и 4-гидроксиэстрогены.

2- и 4-гидроксиэстрогены называют катехольными эстрогенами, потому что в их структуре появляется тот самый катехольный участок с двумя соседними OH-группами.

COMT может метилировать эти катехольные метаболиты. Другие молекулы эстрогенов и их метаболиты проходят глюкуронирование UGT и сульфатирование SULT.

Глюкуронированные эстрогены могут поступать с желчью в кишечник.

Если бактериальная β-глюкуронидаза снимает глюкуроновую кислоту, часть свободного эстрогена может снова всосаться и вернуться в кровоток [173, 174, 175].

Именно так кишечная микробиота может влиять на кишечно-печёночную рециркуляцию эстрогенов.

Это один из путей обращения эстрогенов, а не готовый диагноз гормонального нарушения. Сам факт рециркуляции нормален. По запору, составу микробиоты или одному гене-

тическому варианту нельзя заключить, что эстрогенов в организме слишком много: итог зависит также от их образования, других превращений, возраста и состояния органов [173, 174, 175].

Почему разные люди перерабатывают вещества по-разному

Во всех трёх фазах работают ферменты и транспортные белки. Их активность у людей различается.

Причины — генетические варианты, возраст, состояние печени и почек, гормональный фон, курение, алкоголь, питание, лекарства, воспаление и состояние кишечной микробиоты.

Поэтому один человек может быстро превращать определённое лекарство, другой — медленно, а у третьего результат меняется после добавления второго препарата или после отказа от курения.

Что может показать генетический тест

Генетический тест может показать варианты генов, кодирующих ферменты и транспортные системы.

Практический смысл зависит от конкретного гена.

Например, CYP2C19 превращает клопидогрел в активный метаболит. У людей со сниженной активностью CYP2C19 активного препарата образуется меньше, поэтому антитромбоцитарный эффект может быть слабее. Для этого сочетания существуют международные рекомендации по выбору терапии в зависимости от генотипа [150].

CYP2D6 имеет клиническое значение для ряда лекарств, в том числе для кодеина и трамадола. Очень низкая активность может привести к недостаточному образованию активного метаболита, а очень высокая — к избыточному [151].

CYP2C9 вместе с VKORC1 учитывают при подборе дозы варфарина; рекомендации CPIC рассматривают эти и дополнительные генетические варианты в сочетании с клиническими данными [176].

UGT1A1 имеет значение для токсичности иринотекана [177].

NAT2 влияет на скорость ацетилирования изониазида; его практическое использование оценивают применительно к противотуберкулёзной терапии [160].

Это примеры, где генетический результат может менять конкретное медицинское решение.

Тест обнаруживает вариант, а медицинское решение меняется только в определённой лекарственной ситуации. Поэтому перечисление генов не означает, что каждому человеку нужно исследовать весь набор: сначала определяют, какой препарат и какой вопрос обсуждаются.

COMT тоже можно смотреть генетически, но для варианта COMT пока нет универсального клинического протокола, который назначает всем одинаковую коррекцию.

Генетика показывает потенциал, но не всю текущую работу фермента

Один и тот же генотип может проявляться по-разному

в зависимости от лекарств, питания, гормонального состояния, заболеваний и других факторов.

Поэтому генетический тест отвечает на вопрос о врождённой особенности фермента. Он не измеряет, насколько быстро этот фермент работает сегодня.

Для некоторых цитохромов существуют методы фенотипирования: в контролируемом исследовании или по специальному клиническому протоколу используют тестовое вещество и измеряют, как выбранный фермент его преобразует. Важны выбранное вещество, доза, время забора образцов, сопутствующие препараты и состояние человека. Это не домашний тест с безопасной пробной таблеткой и не универсальное обследование детокса.

Как связаны обычные анализы печени и фазы детокса

Связаны, но каждый показатель отражает свою часть работы. Обычные анализы помогают заметить повреждение печени, нарушение образования или оттока желчи, изменения синтеза белков и обмена билирубина. Они не дают единого ответа на вопрос «насколько хорошо идёт детокс». Чтобы понять результат, нужно сначала уточнить, какое событие сделало показатель выше или ниже [178].

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза. Эти ферменты работают внутри клеток; при повреждении клеток их активность в крови может повышаться. АЛТ теснее связана с печенью, а АСТ содержится также в мышцах и других тканях. Поэтому повышение АСТ

после выраженной мышечной нагрузки и повышение при заболевании печени требуют разного объяснения. Ни АЛТ, ни АСТ не измеряют скорость работы цитохромов первой фазы [179].

Щелочная фосфатаза и ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза — помогают оценивать картину, связанную с печенью и желчными путями. Щелочная фосфатаза образуется также в костной ткани. Если она повышена, сопоставление с ГГТ помогает уточнить вероятный источник. Одновременное повышение этих показателей может направлять обследование в сторону холестаза — нарушения образования или оттока желчи. Но само сочетание ещё не показывает, где находится препятствие и чем оно вызвано [180].

ГГТ не является анализом запаса глутатиона. Она может изменяться при заболеваниях печени, воздействии алкоголя и некоторых лекарств. Из повышенной ГГТ нельзя напрямую вывести, что человеку не хватает глутатиона или что ему нужна капельница. Сначала нужно понять причину изменения [180].

Альбумин — белок, который синтезирует печень. Снижение его концентрации может сопровождать нарушение синтетической функции, но встречается также при воспалении, потере белка через почки и других состояниях. Протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО) отражают работу системы свёртывания, для которой печень производит многие белки. На эти показатели влияют

также дефицит витамина K и антикоагулянты. Это оценка другой функции печени, а не тест на отдельную фазу биотрансформации [181, 182].

Билирубин позволяет увидеть связь с фазами особенно наглядно. В бланке могут быть общий и прямой билирубин; непрямую фракцию обычно рассчитывают как разницу. Для обычного клинического объяснения прямой билирубин соответствует преимущественно конъюгированной форме, непрямой — неконъюгированной. Именно разделение на фракции помогает понять, на каком участке пути искать причину повышения [183].

Если преобладает непрямой билирубин, вопрос возникает к его образованию, захвату печенью и конъюгации. Например, он может увеличиваться при усиленном распаде эритроцитов или сниженной активности UGT1A1. При синдроме Жильбера этот фермент хуже присоединяет глюкуроновую кислоту к билирубину. Вот реальная связь с фазой II — с определённой реакцией и определённым веществом. Она не означает, что все реакции второй фазы нарушены [166].

Если повышен преимущественно прямой билирубин, вещество уже прошло конъюгацию, но его дальнейший транспорт или выведение нарушены. Возможные причины включают повреждение печени, нарушения транспорта и оттока желчи. Синдром Дубина-Джонсона показывает один из вариантов транспортной причины, связанной с MRP2. Но повышенный прямой билирубин сам по себе не устанавливает

этот диагноз: его оценивают вместе с другими показателями, симптомами и результатами обследования [168, 178].

Значит ли нормальная биохимия, что любое лекарство будет переработано обычным образом? Нет. Например, грейпфрут может подавлять кишечный CYP3A4 и менять поступление некоторых лекарств в кровь. Это взаимодействие фермента с компонентами пищи, а не обязательно повреждение печени. Анализ АЛТ не предназначен для выявления такого взаимодействия. Генетическая особенность другого фермента тоже не обязана сопровождаться повышением печёночных показателей [150, 151, 155].

На практике полезно начинать с трёх вопросов. Что изменилось: маркер повреждения, показатель желчеоттока, билирубин или синтез белков? Есть ли симптомы и обстоятельства, помогающие объяснить изменение: лекарства, добавки, алкоголь, нагрузка, заболевания? Какое уточнение действительно различит возможные причины: фракции билирубина, дополнительные анализы или исследование печени и желчных путей? Так обычная биохимия помогает выбрать направление обследования [167, 178].

Нормальные результаты анализов характеризуют конкретные функции печени, а не все реакции биотрансформации сразу. При отклонениях сначала ищем причину, а не назначаем «детокс-программу». Полезная связь точнее: анализ указывает на определённую сторону состояния печени, а знание биотрансформации помогает понять, какие процессы

могут стоять за результатом. Затем проверяют именно эту гипотезу.

Что может менять активность ферментов без изменения генов

Лекарства могут подавлять или усиливать активность отдельных цитохромов и транспортёров.

Курение индуцирует CYP1A2. После прекращения курения его активность снижается, поэтому концентрация некоторых лекарств может повыситься.

Хроническое употребление алкоголя способно повышать активность CYP2E1.

Показателен отказ от курения у человека, принимающего клозапин. После прекращения воздействия табачного дыма индукция ферментов уменьшается, и прежняя доза может давать более высокую концентрацию лекарства. Служба лекарственной информации Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) рекомендует в такой ситуации согласовать наблюдение и коррекцию со специалистом [184]. Сам отказ от курения полезен; меняется потребность в контроле конкретного лечения.

Воспаление и заболевания печени могут снижать активность некоторых цитохромов.

Беременность, половые гормоны и возраст также меняют активность отдельных ферментных систем.

Кишечная микробиота влияет на вещества, которые попали в кишечник с пищей или желчью, и может повторно

активировать некоторые конъюгаты.

Какие вещества нужны для работы основных путей

У каждого пути свой непосредственный участник реакции. Цитохромы получают электроны от НАДФН; UGT переносит глюкуроновую кислоту с УДФ-глюкуроновой кислоты; SULT использует активированный сульфат PAPS. GST присоединяет глутатион к веществу, которое нужно преобразовать; NAT переносит ацетильную группу с ацетил-КоА, а COMT — метильную группу с SAM при участии магния [152, 156, 157, 158, 159, 161].

Витамины и аминокислоты участвуют в образовании части этих молекул и в работе связанных ферментов. Но «участвует в пути» и «нужно дополнительно принимать» — разные выводы. При недостатке исходного вещества работа может страдать; после устранения недостатка дальнейшее увеличение поступления не обязано усиливать полезный результат.

Поэтому эта схема нужна для понимания механизма. Она не является списком покупок для ускорения всех фаз: доступность исходного вещества для реакции — только одно из условий, наряду с активностью фермента, состоянием ткани, взаимодействиями лекарств и сохранностью выведения.

Что мы можем сделать на практике

Начать можно со списка того, что человек действительно принимает: лекарства, добавки, травы, привычные напитки. Указать названия, дозы и время приёма. Такой список часто

полезнее неопределённого «анализа на детокс», потому что позволяет искать конкретные взаимодействия.

Дальше нужен вопрос, ради которого проводится обследование. Повысились печёночные показатели? Изменилось действие лекарства? Появилась желтуха, новый запор или другое нарушение? Для каждой ситуации выбирают свои исследования. Генетический тест описывает наследственные особенности, биохимический анализ — содержание определённых веществ в образце, а оценка функции почек — способность почек фильтровать кровь. Эти результаты дополняют друг друга при поиске причины нарушения.

Если обнаружены заболевание, нежелательное взаимодействие или дефицит, корректируют установленную причину. Затем проверяют результат: изменился ли нужный показатель, уменьшились ли симптомы, сохранилась ли безопасность лечения. Курение, избыток алкоголя и ненужные сочетания препаратов увеличивают предотвратимую нагрузку; их обсуждение входит в ту же последовательность.

Эта схема помогает понять общий порядок процессов, но не каждое вещество проходит все три фазы. Конъюгация тоже не всегда означает обезвреживание: активный метаболит может сохранять действие или высвободиться вновь.

Когда на одном участке есть проблема, нужно разобраться с этим участком и его связями, а не одинаково стимулировать всю систему.

Итог

Три фазы детокса — это не абстрактная система очистки. Это конкретные ферментные реакции и пути выведения.

Фаза I меняет химическую структуру молекулы и иногда создаёт более реакционноспособный продукт.

Фаза II присоединяет к молекуле дополнительные группы: глюкуроновую кислоту, сульфат, глутатион, метильную или ацетильную группу и другие соединения.

Фаза III переносит получившиеся метаболиты и выводит их через желчь, кишечник и почки.

Кишечная микробиота может снова изменить часть уже конъюгированных веществ. Поэтому работа печени, желчи, кишечника и микробиоты связана в одну систему.

Генетика влияет на скорость отдельных реакций, но текущая активность ферментов зависит также от лекарств, питания, алкоголя, курения, гормонов, заболеваний и состояния органов выведения.

Именно поэтому эту систему важно понимать целиком. Тогда становится понятно, почему один и тот же препарат действует на людей по-разному, почему состояние кишечника влияет на гормональный обмен и почему коррекция одного фермента без понимания всей цепочки может не решить проблему.

Часть III. Как понять, в каком состоянии находится организм

Глава 8. От самочувствия к осмысленному обследованию

Мы уже разобрали несколько процессов, которые идут внутри клетки и организма: работу митохондрий, окислительный стресс, гликацию, воспаление, биотрансформацию и выведение веществ. Следующий вопрос практический: как понять, что из этого происходит у конкретного человека?

Ответ начинается не с самого длинного списка анализов. Анализ полезен тогда, когда мы понимаем, какой вопрос задаём, что именно измеряет показатель, что способно изменить результат и какое решение мы примем после него.

Самочувствие важно, но оно не показывает всё. Отдельный лабораторный показатель тоже важен, но сам по себе редко объясняет весь процесс. Нам нужно соединить жалобы, историю здоровья, осмотр, измерения и анализы в одну логичную картину.

Жалобы, история здоровья, семейные риски и лекарства

Обследование начинается с вопроса: что именно изменилось? Усталость, одышка, выпадение волос, набор или потеря веса, снижение силы, жажда, нарушения сна, изменение цикла, боли, сердцебиение, ухудшение памяти — это не готовые диагнозы. Но каждая жалоба задаёт направление поиска.

Важно не только наличие симптома. Имеют значение время появления, скорость изменений, связь с нагрузкой, едой, циклом, инфекцией, стрессом, началом лекарства или добавки. Усталость после трёх бессонных ночей и нарастающая слабость в течение года требуют разного обследования: в первом случае сначала оценивают сон и нагрузку, во втором нужен поиск причин длительной слабости.

Дальше идёт история здоровья. Какие заболевания уже есть? Какие операции и травмы были? Были ли беременности, кровопотери, резкие изменения веса, длительные ограничения питания? Как менялись давление, сахар, липиды, гемоглобин? Что происходило не только сегодня, но и несколько лет назад?

Семейный анамнез тоже имеет смысл только с деталями. Фраза «у папы был инфаркт» неполна. Инфаркт в 43 года и инфаркт в 83 года по-разному меняют оценку наследственного сердечно-сосудистого риска. То же относится к раннему диабету, внезапной смерти, тяжёлой дислипидемии, наследственным опухолевым синдромам, заболеваниям почек и другим состояниям.

Лекарства и добавки нужно учитывать так же внимательно. Важны название, доза, форма, путь введения, длительность приёма и изменения схемы: начало нового препарата, повышение или снижение дозы, отмена, замена одного средства другим. Препарат может изменить сам показатель, повлиять на орган, который мы оцениваем, или вмешаться в

лабораторный метод. Поэтому врачу нужно знать и о лекарствах, и о витаминах, минералах, гормонах и других добавках.

К истории относятся и привычки. Питание, алкоголь, курение, физическая нагрузка, сон, режим работы, недавние перелёты и болезни иногда объясняют результат не хуже дополнительного анализа. Поэтому лабораторные показатели я сопоставляю с образом жизни: это помогает понять, какие обстоятельства могли повлиять на результат.

К приёму полезно подготовить не стопку несвязанных бланков, а небольшую историю. Возьмите прежние анализы с датами, выписки после операций, заключения эндоскопии и гистологии, если они были. Запишите названия лекарств и добавок, дозы, продолжительность приёма и то, что недавно изменилось. Для семейной истории нужны родственники и по материнской, и по отцовской линии, название заболевания и возраст его начала. Запись «у мамы щитовидка» намного менее полезна, чем уточнение, был ли это аутоиммунный тиреоидит, узел, операция или другое состояние.

Есть разница между плановой проверкой и помощью из-за нового симптома. Внезапная боль в груди, выраженная одышка в покое, потеря сознания или внезапное нарушение речи требуют срочной оценки; ждать готовности расширенного чекапа в такой ситуации нельзя. Вопрос о профилактике возвращается после того, как исключена непосредственная угроза.

Базовое обследование и расширение по клиническому вопросу

Профилактическое обследование — это не единый набор анализов для всех. Есть как минимум три разные задачи: профилактическое обследование человека без жалоб, наблюдение уже известного состояния и поиск причины конкретного симптома.

В России профилактические медицинские осмотры и диспансеризация взрослых регулируются отдельным порядком Минздрава. Состав обследования зависит от возраста и других условий и меняется вместе с нормативными документами. Это полезный государственный профилактический каркас, но он не заменяет индивидуальную диагностику, если у человека есть жалобы или особый риск [185].

Расширенные панели анализов могут быть полезны, если помогают не пропустить важное направление обследования. Но наличие показателя в панели ещё не означает, что его нужно сдавать каждому. В превентивной и anti-age практике используют общий анализ крови, липиды, глюкозу, инсулин, ферритин, витамин D, гормоны, микроэлементы, маркеры окислительного стресса и другие исследования. Каждый показатель должен отвечать на конкретный вопрос.

Есть ещё одна причина не путать количество анализов с качеством обследования. Референтный интервал обычно охватывает центральную часть результатов здоровой референсной группы, а не гарантирует, что каждый здоровый

человек получит все показатели строго внутри него. Если условно провести двадцать независимых тестов, каждый из которых попадает в свой 95-процентный референтный интервал у здорового человека, вероятность получить хотя бы одно значение за пределами интервала уже превышает 60%. В реальной лаборатории тесты не полностью независимы, но принцип остаётся: чем больше показателей мы измеряем без причины, тем больше случайных отклонений нам придётся объяснять.

Поэтому я бы строила обследование слоями. Первый слой — жалобы, анамнез, давление, пульс, масса тела, окружность талии и другие простые измерения по ситуации. Второй — лабораторные показатели, которые отвечают на распространённые и клинически значимые вопросы. Третий — расширение по найденному риску или отклонению. Четвёртый — специальные методы: генетика, метаболомика, модели биологического возраста и другие исследования, которым посвящена следующая глава.

Такой подход не означает минимализм ради экономии. Наоборот: если есть основание, обследование нужно расширять достаточно глубоко. Но расширение должно иметь направление. Мы не просто добавляем анализ. Мы проверяем конкретную гипотезу.

Посмотрим на три условных примера. Человек чувствует себя хорошо, не имеет известного наследственного синдрома и приходит на профилактический приём. Начало здесь

— история здоровья, давление, масса тела и окружность талии, привычки, прививки и возрастной календарь обследований. Глюкозу и липиды оценивают в контексте возраста и риска. Набор не расширяется автоматически до всех гормонов, витаминов и онкомаркеров только потому, что лаборатория предлагает большой пакет [42, 185].

Другой человек жалуется на утомляемость и отмечает обильные менструации. Здесь есть направленная гипотеза: кровопотеря и дефицит железа. Первые исследования должны помочь проверить её, но одновременно врач оценивает и другие причины слабости. Если дефицит подтверждён, следующий вопрос — откуда потери и как их уменьшить; если нет, поиск продолжается по клинической картине, а не по всё более длинному списку добавок [186].

Третий человек пока не имеет жалоб, но его отец перенёс инфаркт в 43 года. Для него обычное хорошее самочувствие не отменяет наследственный риск. Важны полный липидный профиль, давление, курение, гликемия и Lp (a); выраженное повышение холестерина может потребовать оценки семейной гиперхолестеринемии. УЗИ или другой метод визуализации добавляют тогда, когда результат способен уточнить риск и изменить профилактику. Так исходный вопрос определяет глубину обследования [42, 187, 188].

Кровь, углеводный и липидный обмен, воспаление, печень и почки

Общий анализ крови — один из самых привычных те-

стов, но читать его только по гемоглобину мало. Гемоглобин помогает оценивать анемию, а эритроцитарные индексы — её характер. Средний объём эритроцита, среднее содержание гемоглобина, ширина распределения эритроцитов по объёму, количество ретикулоцитов по показаниям дополняют картину. Лейкоциты и лейкоцитарная формула помогают оценивать иммунный ответ и ряд заболеваний, тромбоциты важны для оценки кроветворения и гемостаза.

Важно и обратное: нормальный гемоглобин не исключает ранний дефицит железа. Запасы железа могут снижаться раньше, чем сформируется анемия. Поэтому при соответствующих жалобах и рисках общий анализ крови связывают с показателями обмена железа, к которым мы вернёмся ниже. Российские клинические рекомендации по железодефицитной анемии отдельно подчёркивают значение ферритина, трансферрина, железосвязывающей способности и насыщения трансферрина, а не одного сывороточного железа [186].

Поэтому сочетание показателей анализа крови важнее одного изолированного результата. Нормальный гемоглобин с низким ферритином может означать, что анемия ещё не развилась, а запасы уже истощены. Сниженный гемоглобин и уменьшенный объём эритроцитов делают дефицит железа вероятным, но сами по себе не исключают другие причины, в том числе наследственные особенности гемоглобина. Увеличенные эритроциты тоже не равны автоматически дефициту B12: значение имеют лекарства, алкоголь, печень, щи-

товидная железа и другие обстоятельства. Анализ помогает выбрать следующую проверку, а не выдаёт готовую причину по одному индексу [186, 189].

Механизм гликации и ограничения HbA1c мы уже разобрали в главе 7. Здесь важна его диагностическая роль. Для диагностики нарушений углеводного обмена используют HbA1c, глюкозу плазмы натощак или двухчасовую глюкозу после перорального глюкозотолерантного теста; при выраженных симптомах гипергликемии диагностическое значение может иметь случайная глюкоза плазмы. Эти методы выбирают и сочетают по клинической задаче. При существенном расхождении HbA1c и измерений глюкозы нужно искать причину, способную исказить HbA1c [136, 137].

Проще представить разницу так: глюкоза натощак — снимок одного момента; HbA1c — след гликемии за предшествующие месяцы с учётом жизни эритроцитов; глюкозотолерантный тест — проверка того, как организм справляется со стандартной нагрузкой глюкозой. Они могут дополнять друг друга, но не обязаны назначаться одновременно каждому. При отсутствии явных симптомов гипергликемии диагностическое отклонение обычно подтверждают повторным или другим подходящим тестом. Выбор зависит и от того, можно ли доверять HbA1c у данного человека [136].

Инсулин часто включают в расширенные anti-age панели. Он может помочь оценить метаболическую ситуацию, особенно вместе с глюкозой. Инсулин натощак и расчётный

HOMA-IR интерпретируют вместе с массой тела и количеством висцерального жира, глюкозой, HbA1c, липидами, давлением, состоянием печени и другими признаками метаболического риска.

HOMA-IR — расчётный индекс инсулинорезистентности, построенный на соотношении глюкозы и инсулина натощак. Он косвенно оценивает, сколько инсулина требуется для поддержания этой глюкозы в исходном состоянии. Результат зависит от метода измерения инсулина, условий сдачи и особенностей обследуемой группы. Поэтому одна граница HOMA-IR не подходит всем лабораториям и всем людям, а сам индекс не заменяет диагностику предиабета или диабета. Нормальная глюкоза при высоком инсулине — повод оценить метаболическую картину, но не готовое объяснение любой усталости или набора веса [190, 1077].

Липидный профиль — ещё один пример, где название «холестерин» скрывает разные показатели. Общий холестерин сам по себе мало говорит о распределении частиц. Для оценки атеросклеротического риска важны холестерин липопротеинов низкой плотности — ХС ЛНП, также обозначаемый ХС ЛПНП, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и в ряде ситуаций дополнительные показатели, например аполипопротеин B.

Холестерин не-ЛПВП получают, вычитая из общего холестерина холестерин ЛПВП. Он охватывает холестерин в нескольких классах атерогенных частиц. Аполипопротеин B,

или АроВ, помогает оценить их количество: на основной атерогенной частице находится одна молекула этого белка. Грубо говоря, холестериновый показатель описывает перевозимый груз, АроВ — число перевозчиков. Особенно полезно уточнять это различие при высоких триглицеридах, диабете и других ситуациях, когда количество частиц и содержащийся в них холестерин могут расходиться [187, 188].

Липопротеин (а), или Lp (a), заслуживает отдельного внимания. Его уровень в значительной степени определяется генетически. Обновление рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2025 года предлагает рассматривать измерение Lp (a) хотя бы один раз во взрослой жизни как способ уточнить сердечно-сосудистый риск. Высокое значение не означает, что инфаркт обязательно произойдёт. Оно меняет исходную оценку риска и может сделать контроль других факторов более важным [187].

Обычная липидограмма не всегда требует сдачи строго натощак. Совместный консенсус Европейского общества атеросклероза и Европейской федерации клинической химии допускает использование образцов, взятых не натощак, для рутинной оценки липидов; повтор натощак может понадобиться, например, при выраженно повышенных триглицеридах. Это хороший пример того, почему подготовка зависит от конкретного теста, а не от правила «всю кровь сдавать только голодным» [191].

В российской практике липиды связывают с общим сердечно-сосудистым риском: возрастом, давлением, курением, диабетом, болезнями почек, семейным анамнезом и уже существующим атеросклерозом. Российские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике используют риск-ориентированный подход [42].

Для оценки воспаления также недостаточно одного лабораторного показателя. С-реактивный белок — белок острой фазы. Он может повышаться при инфекции, травме, активном воспалительном заболевании и многих других состояниях. Высокочувствительный С-реактивный белок измеряет тот же белок более чувствительным методом и в кардиологии может использоваться как дополнительный маркер риска, но ни обычный СРБ, ни высокочувствительный СРБ не являются анализом на всё хроническое воспаление организма.

Скорость оседания эритроцитов — СОЭ — тоже неспецифична и зависит не только от воспаления, но и от состава крови, возраста и других факторов. При повышении СОЭ или С-реактивного белка оценивают возможную причину и динамику показателя.

Например, повышенный СРБ через несколько дней после инфекции сначала сопоставляют с выздоровлением и оставшимися симптомами. По одному повышенному значению СРБ нельзя сразу заключить, что у человека постоянно ускорено старение. Если вопрос касается устойчивого сердечно-сосудистого риска, оценку проводят в стабильном состо-

янии; если воспаление сохраняется, ищут его источник. Время сдачи здесь меняет смысл результата [1070].

Печёночные показатели подробно связаны с биотрансформацией в углублённом разборе 7.1. Здесь важна их диагностическая роль. АЛТ и АСТ прежде всего отражают повреждение клеток печени, при этом АСТ содержится и в скелетных мышцах. Щелочная фосфатаза и ГГТ помогают оценивать холестатический профиль, билирубин смотрят по фракциям, а альбумин и показатели свёртывания отражают синтетическую функцию печени [167, 178, 179, 180, 181, 182, 183].

Отклонение одного печёночного показателя оценивают вместе с остальными результатами, симптомами, лекарствами, алкоголем, физической нагрузкой и данными визуализации, если она нужна.

С почками похожая история. Креатинин образуется в том числе в мышцах, поэтому его концентрация зависит не только от фильтрации, но и от мышечной массы, питания и некоторых лекарств. На основе креатинина рассчитывают скорость клубочковой фильтрации — рСКФ. Это уже более полезная оценка функции почек, но она тоже является расчётной моделью.

KDIGO — международная организация по улучшению исходов при заболеваниях почек — в рекомендациях 2024 года рассматривает функцию почек вместе с альбуминурией. Отношение альбумина к креатинину в моче помогает вы-

явить повышенную потерю альбумина, которая может присутствовать даже при относительно сохранной рСКФ. Единичное повышение ещё не устанавливает постоянное повреждение фильтра: его подтверждают и сопоставляют, например, с инфекцией, нагрузкой и условиями сбора мочи. Если креатинин может давать неточную оценку, дополнительно используют цистатин С и формулы расчёта рСКФ на основе одновременно креатинина и цистатина С [192].

Один сниженный показатель рСКФ ещё не доказывает хроническую болезнь почек. О хроническом заболевании говорят, когда нарушения структуры или функции почек сохраняются не менее трёх месяцев. Подтверждение хронического характера опирается на прежние результаты, повторные измерения и другие клинические данные. Поэтому неожиданное снижение сопоставляют с предыдущими значениями, обезвоживанием, острым заболеванием, лекарствами и при необходимости повторяют или уточняют [192].

Железо, витамины, минералы и электролиты

С железом особенно хорошо видно, почему один анализ редко отвечает на весь вопрос.

Сывороточное железо сильно меняется и зависит от недавнего питания, препаратов железа и других факторов. Ферритин лучше отражает запасы железа, но одновременно относится к белкам, которые меняются при воспалении. Трансферрин переносит железо в крови, общая железосвязывающая способность отражает связанную с ним транс-

портную ёмкость, а насыщение трансферрина показывает, какая её доля занята железом.

Российские клинические рекомендации 2024 года при подозрении на железодефицитную анемию предлагают оценивать не один показатель, а панель обмена железа: ферритин, трансферрин, общую железосвязывающую способность, сывороточное железо и насыщение трансферрина. В рекомендациях отдельно отмечено, что нормальное или даже повышенное сывороточное железо не исключает дефицит, например после недавнего приёма железосодержащего препарата [186].

Всемирная организация здравоохранения также подчёркивает, что воспаление способно повышать ферритин и менять его интерпретацию. Поэтому высокий ферритин нельзя автоматически понимать как «железа много», а низкий гемоглобин — автоматически лечить железом без выяснения причины [193].

Новые пороги ферритина в рекомендациях 2026 года

Дефицит железа может начинаться задолго до снижения гемоглобина. Человек уже чувствует слабость, хуже переносит нагрузку или замечает усиленное выпадение волос, а общий анализ крови ещё выглядит благополучно. Поэтому важно оценивать запасы железа и возможные причины их снижения.

24 августа 2026 года в журнале Blood Advances опубликованы рекомендации Американского общества гематологов

— ASH — по диагностике дефицита железа. 16 сентября общество представило их в официальном сообщении. Эксперты предложили более высокие пороги ферритина, чтобы раньше выявлять людей с дефицитом [1061, 1062].

В сравнении показаны прежние пороги, с которыми авторы рекомендаций сравнивали новые. Это границы для распознавания дефицита: они отвечают на вопрос, при каком результате следует диагностировать или дополнительно оценивать недостаток железа.

Взрослые без воспаления, вне беременности и менструации

Было: ≤15 мкг/л

Порог ASH 2026: ≤30 мкг/л

Менструирующие женщины без воспаления

Было: ≤15 мкг/л

Порог ASH 2026: ≤30 мкг/л; в определённых ситуациях ≤50 мкг/л

Беременные без воспаления

Было: ≤15 мкг/л

Порог ASH 2026: ≤30 мкг/л; при анемии может применяться ≤50 мкг/л

Дети от 9 месяцев до 4 лет

Было: ≤12 мкг/л

Порог ASH 2026: ≤20 мкг/л

Порог ≤50 мкг/л предусмотрен в пояснениях ASH для

взрослых с симптомами или продолжающимися факторами риска дефицита. У менструирующих женщин к таким ситуациям относятся обильные кровотечения, симптомы, дополнительные риски, подготовка к операции или планирование беременности. У беременных этот более высокий порог рассматривают при сопутствующей анемии [1062].

При воспалении ферритин способен повышаться независимо от запасов железа. Тогда одновременно определяют насыщение трансферрина — долю белка-переносчика, занятую железом. Например, ферритин 80 мкг/л при насыщении трансферрина 14% на фоне воспалительного заболевания требует оценки доступности железа для тканей. ASH предлагает рассматривать дефицит при насыщении трансферрина <20% или ферритине <100 мкг/л; конкретное заключение опирается на заболевание, анализы и клиническую картину [1062, 1063].

Здесь 100 мкг/л — ориентир для интерпретации анализа при воспалении. Порог выявления дефицита, лабораторный референс и ориентир в конкретной клинической задаче отвечают на разные вопросы. Связь ферритина с выпадением и ростом волос подробно рассмотрена в главе 20. Единицы нг/мл и мкг/л численно равны.

Для качественного долголетия важно найти причину дефицита железа. Проверяют возможные кровопотери, в том числе обильные менструации и кровотечение из желудочно-кишечного тракта, особенности питания, донорство кро-

ви, нарушения всасывания, заболевания желудка и кишечника, состояние после бариатрических операций и другие причины по клинической ситуации. После восполнения железа оценивают, устранена ли причина потерь или недостаточного поступления, иначе запасы могут снова снизиться.

Витамин B12 — пример другого типа сложности. Его дефицит способен проявляться неврологическими симптомами и не обязан начинаться с выраженной анемии или макроцитоза. В рекомендациях NICE 2024 года в качестве начального исследования используют общий или активный B12, а при пограничном результате и соответствующей клинической ситуации может понадобиться метилмалоновая кислота. Гомоцистеин тоже способен повышаться при недостатке B12, но не специфичен только для него [189].

Здесь важен и вопрос причины. Веганское питание, метформин, ингибиторы протонной помпы, операции на желудке или кишечнике, аутоиммунный гастрит и другие состояния меняют вероятность дефицита и тактику обследования. Поэтому одинаковый показатель B12 у двух людей может требовать разного дальнейшего шага [189].

Для витамина D стандартным показателем обеспеченности является 25-гидроксивитамин D — 25 (OH) D. Активная форма 1,25-дигидроксивитамин D регулируется паратгормоном, кальцием и фосфатом и не является обычным анализом для оценки запасов витамина D. Более активный метаболит не означает более подходящий тест для оценки

обеспеченности витамином D [194].

Сам результат 25 (OH) D тоже зависит от лабораторного метода. Поэтому небольшие различия между лабораториями не всегда означают реальное изменение запасов. При наблюдении динамики особенно полезно использовать сопоставимый метод и смотреть результат вместе с клинической задачей [194].

Кальций в крови существует в нескольких формах. Часть связана с белками, прежде всего с альбумином, а часть находится в свободной ионизированной форме. Именно ионизированный кальций биологически активен. Поэтому при изменённом альбумине, нарушениях кислотно-основного состояния или сомнительном общем кальции прямое измерение ионизированного кальция может быть информативнее расчётной поправки. Если кальций действительно изменён, дальше уже важны паратгормон, фосфор, магний, функция почек и 25 (OH) D — в зависимости от направления отклонения [195, 196].

Это хороший пример того, почему слова «кальций низкий» ещё не являются диагнозом. Сначала нужно понять, какой кальций измерен и что происходит с его регуляторами.

Нормальный кальций в крови также не доказывает, что кальция достаточно в рационе и кости прочны. Организм поддерживает его концентрацию, в том числе за счёт костной ткани. Поэтому питание, риск переломов и минеральную плотность кости оценивают своими методами, а не пы-

таются заменить их одним результатом анализа кальция в крови [197].

Оценить обеспеченность магнием ещё сложнее. Менее одного процента общего магния организма находится в сыворотке. Сывороточный магний остаётся самым доступным клиническим исследованием, но нормальный результат не описывает все внутриклеточные и костные запасы. При этом альтернативные тесты тоже не дали одного универсального метода оценки всего магниевого статуса. Поэтому результат анализа магния нужно связывать с симптомами, лекарствами, функцией почек, потерями через кишечник и питанием [198].

Например, при длительной диарее или приёме лекарств, влияющих на магниевый обмен, один нормальный сывороточный показатель не закрывает вопрос. Но это не означает, что любой симптом доказывает скрытый дефицит. Следующий шаг — оценить реальные потери, питание, функцию почек и необходимость уточнения; при сниженной функции почек бесконтрольное восполнение может привести уже к избытку [198].

Натрий и калий относятся уже не к медленным запасам, а к жёстко регулируемым электролитам. Значительное истинное отклонение может влиять на нервную систему, мышцы и работу сердца и требует оценки причины.

Перед интерпретацией высокого калия нужно исключить гемолиз образца. При разрушении клеток крови в пробирке

калий выходит из клеток и результат может оказаться ложно повышенным. Если лаборатория отмечает гемолиз или результат не соответствует клинической картине, анализ повторяют по правилам лаборатории [199].

Если высокий калий подтверждается без гемолиза, оценивают его причину и клиническое значение без промедления.

Минералы: что именно стоит проверять

Минеральные вещества нужны в разных количествах: макроэлементы — в сравнительно больших, микроэлементы — в малых. Это не деление на важные и второстепенные. Ниже разберём основные пищевые элементы и смысл их оценки. Полный охват темы не означает, что каждому человеку нужно одновременно сдать кровь на все элементы: концентрация в крови, содержание в рационе и запасы организма — разные вещи [200].

Натрий помогает поддерживать объём внеклеточной жидкости и передачу нервных сигналов. Его концентрация в крови прежде всего отражает соотношение натрия и воды, а не просто количество съеденной соли. Низкий натрий бывает связан с избытком воды относительно растворённых веществ, диуретиками и заболеваниями; высокий — в том числе с дефицитом воды. Поэтому вывод «мало соли — надо досолить» может оказаться неверным. Для разбора нужны состояние гидратации, лекарства, глюкоза и иногда осмолярность крови и мочи. Значительное отклонение требует медицинской оценки, поскольку опасны и само нарушение, и

слишком быстрая его коррекция [201].

Калий необходим для электрической работы клеток, особенно мышц и сердца. Его уровень зависит от почек, перемещения между клетками и кровью, лекарств и потерь через кишечник. Некоторые препараты для лечения давления повышают калий, другие усиливают его потери. При болезни почек даже заменитель соли с калием может стать значимым источником. Поэтому низкий показатель нельзя лечить одним советом «есть бананы», а высокий — автоматически объяснять питанием; сначала проверяют достоверность результата и причину [202].

Хлорид — основной отрицательно заряженный ион внеклеточной жидкости; он связан с водным и кислотно-основным балансом. Его оценивают вместе с натрием, калием и бикарбонатом, например при длительной рвоте, нарушениях гидратации или заболеваниях почек. По концентрации хлорида отдельно нельзя определить обеспеченность поваренной солью. Натрий, калий и хлорид — рабочая система, и интерпретация должна учитывать их сочетание [203].

Фосфор входит в костную ткань, клеточные мембраны и молекулы энергетического обмена. В анализах обычно измеряют неорганический фосфат. Его уровень связан с почками, паратгормоном, витамином D, питанием и перемещением внутрь клеток. Важный пример — падение фосфата при возобновлении питания после выраженного истощения: здесь увеличение питания требует наблюдения, а не только

хорошего аппетита. Повышенный фосфат при хронической болезни почек имеет другой механизм. Самостоятельно добавлять фосфор ради энергии большинству людей не требуется [204].

Цинк участвует в работе ферментов, иммунной функции, заживлении и вкусовом восприятии. Риск недостатка повышают нарушения всасывания и некоторые ограничительные рационы. Сывороточный или плазменный цинк полезен в определённых ситуациях, но зависит от времени забора, воспаления и других условий и не является точным счётчиком всех запасов. Длительный приём высоких доз цинка способен вызвать дефицит меди, поскольку избыток цинка уменьшает её всасывание в кишечнике. Поэтому при длительном приёме высоких доз учитывают не только обеспеченность цинком, но и риск дефицита меди [205].

Медь нужна для кроветворения, обмена железа, соединительной ткани и ряда ферментов. Её недостаток возможен после бариатрических операций, при нарушениях всасывания и избытке цинка. Он может сопровождаться анемией и неврологическими нарушениями. Обычно оценивают медь вместе с церулоплазмином и клинической картиной; воспаление и эстрогенные влияния способны менять эти показатели. Повышенная медь в крови сама по себе не устанавливает токсическую перегрузку, а низкая — не отменяет специальной диагностики наследственных нарушений обмена меди. Связь меди с окислительными реакциями не делает её

ненужной: важен регулируемый обмен [206].

Йод необходим для синтеза гормонов щитовидной железы. Недостаток и избыток способны нарушать её работу, поэтому йод не является универсальным средством от повышенного тиреотропного гормона (ТТГ). Йод в разовой порции мочи хорошо помогает оценивать обеспеченность популяций, но сильно колеблется у одного человека. Один такой результат не должен автоматически превращаться в персональный диагноз и назначение высокой дозы. Индивидуальную ситуацию разбирают по рациону, использованию йодированной соли, добавкам, заболеваниям щитовидной железы и её функции [207].

Селен входит в состав селенопротеинов, участвующих в антиоксидантной защите и обмене тиреоидных гормонов. Содержание селена в пище зависит в том числе от почвы и происхождения продуктов. Анализы крови могут помочь при подозрении на недостаток или избыток, но необходимость элемента ещё не доказывает пользу добавки человеку с достаточной обеспеченностью. Избыток способен приводить к ломкости ногтей, выпадению волос и другим проявлениям токсичности. Снижение одного лабораторного маркера при приёме селена также не равно доказанному предотвращению заболевания или продлению жизни [208].

Марганец — кофактор ферментов, связанных с обменом веществ и защитой клеток. Он присутствует во многих продуктах; выраженный пищевой дефицит у человека редок.

Содержание в крови не даёт надёжной универсальной оценки индивидуальной обеспеченности. Более значимым поводом для специального обследования может стать избыточное воздействие, особенно профессиональное, или нарушение выведения при болезнях печени. При выборе добавки с марганцем учитывают его суммарное поступление: избыток способен повреждать нервную систему [209].

Молибден входит в состав кофакторов нескольких ферментов, в том числе участвующих в переработке сульфитов. При обычном разнообразном питании его недостаток встречается крайне редко. Наследственный дефицит молибденового кофактора — самостоятельное тяжёлое заболевание, а не просто мало молибдена в меню. Для здорового взрослого рутинная панель молибдена обычно не отвечает на полезный клинический вопрос; показатели крови и мочи могут зависеть от поступления, но общепринятого лабораторного оптимума долголетия нет [210].

Кобальт нужен человеку как часть витамина B12. Поэтому в вопросе питания обычно оценивают именно обеспеченность B12 и причины его дефицита, а не покупают неорганические соли кобальта. Другой контекст — оценка повышенного воздействия кобальта, например при определённых металлических имплантах: в такой ситуации измеряют воздействие металла и оценивают риск его токсичности. Нормальный или повышенный кобальт не заменяет диагностику дефицита B12 [189, 200].

Сера входит в состав серосодержащих аминокислот и других важных молекул. В обычной клинической практике обеспеченность оценивают прежде всего через питание и соответствующие заболевания, а не по универсальному анализу крови на дефицит серы. Необходимость серы в белках не доказывает, что любому человеку нужна добавка серы или что по такой добавке можно судить о работе всех путей детоксикации [200].

Фториды помогают защищать зубы от кариеса. Практический вопрос здесь — суммарное поступление с водой и средствами ухода, возраст и стоматологический риск. Недостаточно увидеть название элемента в минеральной панели: для обычной профилактики стоматологическая оценка полезнее поиска оптимума фтора в крови. Токсичность зависит от дозы и длительности воздействия. У детей избыток во время формирования зубов может вызывать флюороз эмали. Длительное чрезмерное поступление способно привести к скелетному флюорозу с изменениями костей, болью и скованностью суставов. Однократное проглатывание большого количества фторидов может вызвать острое отравление: тошноту, рвоту, боль в животе и диарею; тяжёлые случаи опасны для жизни. Правильное местное применение зубной пасты и проглатывание концентрированного средства — разные уровни воздействия. Пасту не следует глотать; при подозрении на отравление нужна срочная медицинская помощь [211].

Хром часто обсуждают в связи с инсулином и тягой к сладкому. Однако статус его незаменимости для человека остаётся предметом пересмотра, а надёжного общепринятого показателя обеспеченности нет. По одному измерению хрома нельзя установить причину тяги к сладкому. При этом в исследованиях добавок получены изменения массы тела: в метаанализе 2019 года объединили 21 исследование с 1316 взрослыми с избыточной массой тела или ожирением. В течение 9—24 недель изучали 200—1000 мкг хрома в сутки, преимущественно в форме пиколината. В среднем снижение веса было на 0,75 кг больше, чем при плацебо. Это небольшой дополнительный результат за изученный срок; профилактика диабета и длительное удержание веса требуют отдельной оценки. Изученные дозы описывают исследования, а выбор добавки связывают с конкретной целью и состоянием человека. Пищевые соединения трёхвалентного хрома также нельзя смешивать с токсикологической темой шестивалентного хрома [212].

Бор исследуют в связи с костной тканью и обменом веществ, но он не признан незаменимым нутриентом для человека, и для него нет установленного обычного дефицитного синдрома. Это пример того, как интересное направление исследований попадает в anti-age продукты раньше, чем появляется ясная клиническая задача. Кремний, ванадий, литий, германий и серебро тоже не следует автоматически добавлять к стандартному перечню обязательных пищевых мик-

роэлементов: наличие вещества в организме, лекарственное применение и доказанная потребность в добавке — разные основания [200, 213].

Как этим пользоваться? Сначала выяснить, что вероятнее: недостаточное поступление, нарушение всасывания, потеря, избыток или изменение распределения. Затем выбрать подходящий показатель и решить, нужен ли контроль после изменения питания или лечения. Железо, кальций и магний мы уже рассмотрели подробно; для остальных элементов действует та же логика. Полный список нужен, чтобы видеть всю картину, а не для обязательного ежегодного заказа всех анализов.

Подготовка, методы измерения, референсные интервалы и динамика

Подготовка к анализу начинается не утром в лаборатории, а раньше — с понимания, что именно мы хотим измерить.

Для одних показателей еда существенно меняет результат, для других — нет. Глюкоза натощак требует условий, соответствующих самому названию теста. Для рутинной липидограммы строгий голод не всегда обязателен. Для инсулина и некоторых метаболических расчётов условия питания имеют большее значение. Правило «не есть 12 часов перед любым анализом» подходит не для всех исследований [191].

Физическая нагрузка тоже может менять лабораторную картину. После интенсивной тренировки повышаются креатинкиназа (КФК) и другие мышечные маркеры; могут ме-

няться АСТ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и часть сердечно-сосудистых показателей. Исследования у тренированных и нетренированных людей показывают, что нагрузка способна временно сдвигать ряд показателей за пределы обычных референсов. Поэтому при неожиданно повышенной активности АСТ или КФК уточняют, была ли недавно тяжёлая тренировка. Нагрузку учитывают при объяснении результата, но не считают автоматически единственной причиной повышения [214, 1074].

Алкоголь, обезвоживание, лихорадка, бессонная ночь, острое заболевание, время суток и положение тела могут быть значимы для отдельных тестов. Не нужно превращать подготовку в ритуал с десятками запретов. Нужно знать факторы, которые действительно важны для выбранного показателя.

Добавки могут влиять не только на организм, но и на сам лабораторный метод. В ряде иммунологических анализов биотин входит в систему реагентов: связь биотина со стрептавидином используют, чтобы удерживать или обнаруживать измеряемую молекулу. Если человек принимает высокие дозы биотина, избыток биотина в крови может вмешаться в эту реакцию и дать ложный результат. Это описано, например, для некоторых анализов гормонов щитовидной железы и тропонина. Поэтому перед сдачей анализов нужно сообщать о приёме биотина и уточнять требования конкретной лаборатории и метода. Если отменить биотин до сдачи ана-

лизов не удалось, сообщите врачу и лаборатории его дозу и время последнего приёма. Лаборатория может подобрать метод, не подверженный этому влиянию, либо согласовать перенос планового исследования. Универсального срока отмены нет: он зависит от дозы, метода и выведения биотина. Срочную помощь из-за приёма биотина не откладывают — врачу и лаборатории нужно учитывать возможное искажение результата [215, 216].

Перед записью в лабораторию стоит уточнить требования именно выбранного теста. Лекарства не отменяют автоматически ради чистого результата: врач решает, измеряется ли состояние на терапии или без неё. В бланке и собственных записях полезно сохранить время забора, длительность голодания, приём добавок и недавнюю нагрузку. Тогда можно сравнить результаты, полученные в сопоставимых условиях, и точнее оценить причины изменения показателя.

Референсный интервал — диапазон результатов, полученный для определённой референсной группы и конкретного метода. Чаще всего он описывает центральную часть распределения показателя в выбранной группе.

Представим, что средняя зарплата по России составляет 120 000 рублей: кто-то получает 3 000 000, кто-то — 30 000, а кто-то — 300 рублей. Это условный пример: одна средняя цифра не описывает положение каждого человека. Лабораторный референс тоже характеризует группу, а не индивидуальную потребность. При этом референс — не среднее зна-

чение, а интервал результатов в выбранной группе. Человек может попадать в него и при этом иметь симптомы или уже начинающееся нарушение. Само попадание внутрь диапазона ещё не устанавливает ни причину жалоб, ни персональную цель лечения [217].

В превентивной и anti-age практике используют понятие оптимума — желательного диапазона показателя, выбранного для определённой задачи. Такой оптимум может быть значительно уже лабораторного референса: референс описывает распределение результатов в группе, а оптимум — предполагаемую цель. Конкретные границы зависят от показателя, состояния человека и основания, по которому выбрана цель.

Диагностический порог отвечает на вопрос, начиная с какого значения показатель используют для постановки диагноза или изменения тактики. Целевое значение лечения показывает, к какому уровню стремятся у человека с определённым риском или заболеванием. Поэтому один и тот же анализ может иметь лабораторный референс, диагностический порог и терапевтическую цель, которые не совпадают.

В российской лабораторной литературе отдельно обсуждается идея персонализированных референтных интервалов: у некоторых показателей индивидуальный диапазон колебаний уже популяционного. Это объясняет знакомую ситуацию, когда человек годами имеет примерно одно значение, а затем оно заметно меняется, хотя формально всё ещё

остаётся в норме [217].

Любой лабораторный результат меняется в пределах обычной биологической вариабельности и содержит аналитическую погрешность метода. В лабораторной медицине используют референсное изменение — расчёт, который помогает оценить, превышает ли разница между двумя измерениями ожидаемые колебания конкретного показателя. Его рассчитывают с учётом аналитической погрешности и внутриперсональной вариабельности, поэтому одной фиксированной границы вроде 10% для всех анализов нет [218].

Практически из этого следуют простые правила: сравнивать результаты лучше в сопоставимых условиях; при возможности использовать ту же лабораторию и метод; учитывать время, лечение и нагрузки; учитывать, повысился или снизился показатель и насколько изменилось его значение; при неожиданном результате сначала проверить, могло ли что-то исказить измерение.

Когда результат действительно меняет действия

При необычном результате важно понять, что он меняет в дальнейших действиях.

Я предлагаю задавать к любому необычному результату пять вопросов. Первое: можно ли ему доверять — правильно ли был взят материал, не было ли гемолиза, острой нагрузки, лекарства или другой причины ошибки. Второе: что именно этот показатель отражает. Третье: какие причины способны его изменить. Четвёртое: что поможет различить эти причи-

ны. Пятое: какое действие мы предпримем и как потом поймём, что оно сработало.

Рассмотрим несколько ситуаций.

Ферритин высокий. Это может быть связано с увеличением запасов железа, воспалением, заболеваниями печени и другими состояниями. Следующий шаг зависит от контекста: насыщение трансферрина, общий анализ крови, С-реактивный белок, печёночные показатели, анамнез приёма железа и другие данные. Если насыщение трансферрина высокое и есть основания подозревать перегрузку железом, это одна ветвь. Если ферритин вырос на фоне инфекции и насыщение трансферрина невысокое — другая [186, 193].

АСТ повышена после тяжёлой тренировки. АСТ есть не только в печени, но и в мышцах. Если человек накануне интенсивно тренировался, одновременно выросла креатинкиназа, а другие печёночные показатели спокойны, повтор после восстановления может быть полезнее немедленного вывода о заболевании печени. Если же АСТ и АЛТ устойчиво повышены, есть симптомы или меняются билирубин и щелочная фосфатаза, логика уже другая [167, 214, 1074].

HbA1c выше ожидаемого, а измерения глюкозы не подтверждают такую среднюю гликемию. Тогда проверяют состояния, которые могут исказить HbA1c. Один из таких факторов — железодефицит. В систематический обзор 2023 года вошли 10 исследований с 2113 участниками. В девяти исследованиях после лечения железодефицитной анемии

HbA1c снизился, в одном — повысился. Само лечение было направлено на коррекцию железодефицита, а не на снижение глюкозы. Поэтому при расхождении HbA1c и показателей гликемии оценивают общий анализ крови и обмен железа, недавние кровопотери или переливания, гемолиз и особенности гемоглобина [137, 219].

рСКФ впервые снизилась. Один результат ещё не делает процесс хроническим. Мы смотрим предыдущие значения, состояние гидратации, лекарства, острое заболевание, анализ мочи и отношение альбумина к креатинину. При необходимости повторяем исследование и уточняем функцию почек с помощью цистатина С. Смысл не в том, чтобы ждать ухудшения, а в том, чтобы отличить временное изменение показателя от стойкого нарушения функции почек [192].

Если снижение функции почек выражено или развивается быстро, повторное исследование и оценка причины нужны раньше, чем через три месяца. Трёхмесячный критерий определяет хронический характер, а не разрешает отложить помощь при возможном остром повреждении [192].

Холестерин ЛПНП повышен у человека, в семье которого были ранние инфаркты. Здесь результат уже нельзя рассматривать изолированно, без оценки остальных факторов риска. Нужны общий сердечно-сосудистый риск, давление, курение, диабет, функция почек, семейная история и иногда дополнительные маркеры, включая Lp (a). Чем выше исходный риск, тем больше клиническое значение одной и той же

концентрации холестерина ЛПНП [42, 187].

В таком случае обсуждают план снижения риска, а не просто дату следующей липидограммы: питание и движение, отказ от курения, контроль давления и, когда это требуется по риску, лекарственную профилактику. Для выраженного нарушения с ранними событиями в семье нужен также ответ, следует ли обследовать родственников [42, 187].

Осмысленное обследование — это последовательность: вопрос, подходящий тест, интерпретация результата, уточнение причины и следующий шаг.

Иногда следующим шагом будет лечение. Иногда — повтор анализа в правильных условиях. Иногда — дополнительное исследование. Иногда — ничего не делать, потому что отклонение случайное и клинически незначимое. Это тоже решение, если оно принято осознанно.

Дальше появляются специальные методы: эпигенетические часы, генетические панели, метаболомика, оценки состава тела и функциональных возможностей. В следующей главе разберём, что именно они измеряют, когда добавляют полезную информацию и где их клиническая польза пока не установлена. Исследования микробиоты тоже входят в наш круг вопросов; их полный разбор связан с темой кишечника в главе 17.

Анализы и разбор результатов со мной

Ещё один вариант — моя страница Healthtests в Hello, Doc. По ссылке можно перейти к подборкам анализов; скид-

ки по этому маршруту действуют при оплате в приложении по ссылке. Там же можно получить информацию о разборе результатов в чате со мной. Доступность услуги и её условия уточняйте на странице при обращении.

https://hellodoc.app/pro/healthtests

Имеются противопоказания.

Необходима консультация специалиста.

Что важно вынести из этой главы

Осмысленное обследование начинается с вопроса: что именно мы хотим подтвердить, исключить или изменить.

Базовые анализы расширяют по клинической задаче, а результат интерпретируют вместе с симптомами, лекарствами, подготовкой к исследованию и динамикой.

Отклонение от референсного интервала не всегда означает заболевание, а нормальный результат не всегда закрывает клинический вопрос.

Полезный тест — тот, после которого понятно, что делать дальше: лечить, наблюдать, повторить исследование, уточнить причину или ничего не менять.

Глава 9. Биологический возраст, генетика и функциональные тесты

Дополнительный электронный атлас: схема 17.

В предыдущей главе мы разбирали обычное обследование: жалобы, анамнез, лабораторные показатели и их динамику. Но сегодня человеку предлагают намного больше: эпигенетический возраст, генетические панели, полигенные риски, метаболомику, анализ органических кислот, оценку состава тела, силу хвата, скорость ходьбы и когнитивные тесты.

Все эти методы измеряют разные стороны организма. Поэтому главный вопрос этой главы простой: что именно показывает каждый тест и может ли его результат изменить наши дальнейшие действия.

Здесь особенно важно не смешивать биологический возраст, наследственный риск и реальную функцию. Человек может получить хороший результат теста биологического возраста и при этом с трудом подниматься по лестнице. Или иметь генетический риск, который ещё не проявился клинически. И наоборот, хороший функциональный результат не отменяет наследственную предрасположенность. Эти измерения дополняют друг друга, но не заменяют.

Эпигенетические и другие модели биологического возраста

Механизм эпигенетических часов разобран в главе 5. При выборе теста важно знать, на каких данных создали модель и какой результат она рассчитывает.

Первые модели, например часы Хорвата, обучали прежде всего предсказывать календарный возраст по метилированию ДНК. Более поздние модели, такие как PhenoAge и GrimAge, создавали с учётом показателей, связанных с болезнями и риском смерти. DunedinPACE оценивает не возраст как точку, а темп возрастных изменений. Поэтому три результата с надписью «биологический возраст» могут означать совершенно разные вещи [75, 76, 77, 78].

Есть и модели, построенные не на метилировании ДНК. Биологический возраст рассчитывают по обычным клиническим анализам, протеомике, метаболомике, изображениям органов и сочетаниям нескольких типов данных. Появляются модели возраста отдельных органов. Это расширяет возможности исследований, но одновременно делает слово «возраст» ещё более неоднозначным [37, 220].

В систематическом обзоре 2026 года исследователи разобрали 59 работ и 81 модель биологического возраста, построенную на обычных клинических показателях. У 31 модели не было полноценной внутренней или внешней валидации. Валидация — это проверка того, насколько модель действительно работает. Внутренняя валидация проверяет

её устойчивость на данных той же исследовательской выборки. Внешняя — на другой, независимой группе людей, которые не участвовали в создании модели. Именно внешняя проверка особенно важна: формула может хорошо работать на людях, по данным которых её построили, и заметно хуже — в другой популяции. Поэтому сам факт, что калькулятор выдаёт биологический возраст в годах, ещё не означает, что его точность и клиническая полезность подтверждены [221].

Поэтому при любом тесте биологического возраста я бы сначала смотрела не только на рассчитанный возраст, но и на модель. На каких данных она обучена? Что именно должна предсказывать? На какой популяции проверена? Какой материал использован: кровь, слюна, другой тип ткани? Можно ли повторить измерение тем же методом? И главное: как мы будем действовать, если результат окажется выше или ниже ожидаемого?

А что используется в России?

В 2026 году в России появились методические рекомендации для центров здоровья и центров медицины здорового долголетия, в которых оценка биологического возраста вошла в официальный алгоритм обследования. На первом этапе предлагается использовать метод Горелкина-Пинхасова или алгоритм АнтропоЭйдж. Если выявлены отклонения и проводится второй этап с лабораторными исследованиями, дополнительно может рассчитываться ФеноЭйдж. Это три разных подхода [222].

Метод Горелкина-Пинхасова — российский антропометрический метод. Он был разработан А. Г. Горелкиным и Б. Б. Пинхасовым и запатентован в 2010 году. Для расчёта используют календарный возраст, рост, массу тела, окружность талии и окружность бёдер. Сначала рассчитывают коэффициент скорости старения. Значения примерно от 0,95 до 1,05 трактуются как соответствующие обычной скорости старения, ниже 0,95 — как соответствующие замедленной скорости, выше 1,05 — ускоренной. Затем из коэффициента и календарного возраста рассчитывают биологический возраст. Метод удобен тем, что требует только антропометрических измерений, но по сути он в значительной степени отражает телосложение и распределение жировой ткани. Метилирование ДНК он не измеряет [222, 223].

АнтропоЭйдж тоже основан на антропометрии, но это международная модель. Она использует индекс массы тела и отношение окружности талии к росту. В многонациональном исследовании 2025 года АнтропоЭйдж проверили у 57 080 человек 50—94 лет из США, Англии, Мексики, Коста-Рики и Китая. Ускорение возраста по этой модели было связано с большей смертностью, ухудшением здоровья, появлением ограничений в повседневной активности и возраст-ассоциированных заболеваний. При этом точность различалась между странами, поэтому модель требует проверки и калибровки в каждой новой популяции. Российские рекомендации 2026 года включили АнтропоЭйдж в алгоритм

оценки биологического возраста [222, 224].

ФеноЭйдж относится уже к другому типу моделей. В российских рекомендациях он определяется как интегральный биологический возраст, рассчитываемый по клиническим и биохимическим параметрам. В исходную клиническую модель входят календарный возраст, альбумин, креатинин, глюкоза, С-реактивный белок, количество лейкоцитов, доля лимфоцитов, средний объём эритроцита, ширина распределения эритроцитов и щелочная фосфатаза. Его предлагают использовать при необходимости после лабораторного обследования. Это фенотипическая модель, а не эпигенетические часы: метилирование ДНК здесь не измеряется [76, 222].

4 сентября 2026 года НМИЦ эндокринологии имени академика И. И. Дедова Минздрава России отдельно представил биологические калькуляторы и эпигенетические часы. Специалисты центра подчёркивали, что разные модели решают разные задачи и пока не являются взаимозаменяемыми. Среди нерешённых вопросов остаются стандартизация методов, воспроизводимость и способность эпигенетических часов улучшать прогноз по сравнению с существующими клиническими калькуляторами. До получения этих данных эпигенетический возраст рассматривается как перспективный научный инструмент, а не как самостоятельное основание для диагноза или лечения [225].

Российские исследователи также активно изучают эпиге-

нетические часы. В 2025 году специалисты НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова и РНИМУ имени Н. И. Пирогова опубликовали подробный обзор метилирования ДНК как маркера биологического возраста и возраст-ассоциированных заболеваний. Авторы систематизировали данные о метилировании ДНК и биологическом возрасте; это научный обзор, а не новая методика измерения эпигенетического возраста [226].

В России доступны и коммерческие исследования эпигенетического возраста. Genoanalytica предлагает определение биологического возраста по метилированию ДНК. В Москве есть коммерческие программы, где анализ заявлен как Epigenetic Age с использованием Horvath Clock. Перед интерпретацией такого результата нужно узнать конкретный алгоритм, исследуемый биоматериал, лабораторную платформу и данные о воспроизводимости. Название «эпигенетический возраст» ещё не говорит, какие именно часы использованы [227, 228].

На российском рынке широко представлены и обычные генетические тесты: Atlas и Genotek предлагают расширенные ДНК-панели и полное секвенирование генома, MyGenetics — панели генетических особенностей здоровья, ДНКОМ — отдельные генетические исследования и комплекс Anti-Age. Это анализ последовательности или вариантов ДНК, а не эпигенетические часы. Такой тест отвечает на вопрос о наследственных особенностях, тогда как эпигене-

тический возраст оценивают по изменяемым эпигенетическим меткам [229, 230, 231, 232].

Доступность эпигенетического анализа в России и наличие собственной российской модели — разные вопросы. Для оценки конкретной разработки нужны опубликованное описание алгоритма, состав обучающей выборки, внешняя проверка на независимых людях и данные о воспроизводимости. Отсутствие этих сведений в коммерческом описании не доказывает, что российских исследований нет; оно ограничивает то, какие выводы мы можем сделать именно о предложенном тесте. Те же требования относятся и к зарубежным продуктам [37, 38].

Что означают разные оценки возраста

Эпигенетические часы, обученные на возрасте

Что измеряет или рассчитывает: Метилирование ДНК и соответствие возрасту обучающей выборки

Как читать результат: Возраст по данной модели; не диагноз всем органам [75].

DNAm PhenoAge / GrimAge

Что измеряет или рассчитывает: Метилирование и модели, обученные с учётом фенотипа или риска

Как читать результат: Результаты разных алгоритмов не взаимозаменяемы [76, 77].

DunedinPACE

Что измеряет или рассчитывает: Темп возрастных изменений по модели метилирования

Как читать результат: Темп, а не число прожитых лет [78].

Клинический PhenoAge

Что измеряет или рассчитывает: Календарный возраст и девять лабораторных показателей

Как читать результат: Расчётная фенотипическая оценка; метилирование не измеряется [76].

Точность, воспроизводимость и интерпретация изменений

Для наблюдения в динамике важна не только точность одного измерения, но и воспроизводимость. Если сегодня тест показал 46 лет, а через месяц 42, нужно понимать, насколько такая разница превышает обычные колебания самого метода и организма.

В работе, опубликованной в Aging Cell в 2026 году, исследователи сравнили 18 эпигенетических часов. Технические повторы для большинства моделей были хорошо воспроизводимы. Но когда повторные образцы брали у человека в разные короткие интервалы, после еды, стресса и других воздействий, биологическая стабильность многих часов оказалась заметно ниже. Особенно важно, что высокая техническая воспроизводимость не гарантировала такой же стабильности биологического результата [233].

Практический вывод понятный: если мы хотим сравнивать результаты одного человека в динамике, лучше использовать один тип образца, одну лабораторную платформу, один алгоритм и по возможности похожие условия сдачи.

Изменение должно быть больше обычной вариабельности теста и желательно сопровождаться понятными изменениями здоровья или функции.

В уже разобранном исследовании CALERIE ограничение калорийности замедлило показатель DunedinPACE, но не дало значимого изменения использованных вариантов PhenoAge и GrimAge. Этот пример важен при выборе теста: одно вмешательство может изменить показатель темпа старения и почти не изменить другую модель возраста [78].

Именно поэтому результат эпигенетического теста лучше читать как результат конкретной модели, а не как паспорт всего организма. Современные обзоры подчёркивают, что разные часы измеряют разные стороны возрастной биологии и пока не являются взаимозаменяемыми индивидуальными клиническими тестами [37, 38].

Если мы повторяем исследование после вмешательства, заранее полезно решить, чего ждём. Только изменения часов? Или одновременно улучшения давления, гликемии, состава тела, силы, сна, когнитивной функции? Для качественного долголетия второй вариант намного информативнее.

Возьмём условный пример: тест сначала показал 46 лет, а после смены режима — 42. Прежде чем назвать это четырьмя годами омоложения, проверяем, совпадают ли алгоритм, тип образца и условия, каков разброс повторных измерений этого теста и не менял ли поставщик расчёт. Затем смотрим на независимую динамику: давление, физиче-

скую функцию, сон, переносимость нагрузки. Если изменился только рассчитанный биологический возраст, это результат измерения, который ещё нужно объяснить. Если улучшились и повседневные возможности, у нас появляется более содержательная картина, хотя именно продление жизни такой короткий опыт всё равно не измеряет [233].

Наследственный риск и фармакогенетика

Генетическое исследование анализирует ДНК — дезоксирибонуклеиновую кислоту. В зависимости от задачи тест может проверять один конкретный вариант, один ген, панель генов, экзом — участки ДНК, кодирующие белки, — или весь геном. Потребительские тесты чаще исследуют заранее выбранные распространённые варианты ДНК и рассчитывают связанные с ними риски или особенности [234].

Генетический тест отличается от большинства лабораторных исследований тем, что сама последовательность наследственной ДНК в обычной ситуации не меняется от месяца к месяцу. Но значение найденного варианта может меняться по мере появления новых исследований, новых рекомендаций и новых лекарств.

Сначала нужно разделить несколько разных задач. Первая — поиск патогенного варианта, способного вызвать наследственное заболевание или резко увеличить риск конкретного состояния. Вторая — оценка распространённых генетических вариантов, каждый из которых меняет риск немного. Третья — полигенный риск, где сотни или тысячи вариантов

объединяют в одну расчётную оценку. Четвёртая — фармакогенетика, когда вариант гена помогает выбрать лекарство или дозу.

При подозрении на наследственное заболевание особенно важны клиническая картина и семейный анамнез. Даже очень широкий генетический тест без правильной постановки вопроса способен дать варианты неопределённого значения, которые нужно интерпретировать. Российский Медико-генетический научный центр в описании консультаций связывает работу генетика с уточнением диагноза, прогноза, тактики обследования и целесообразности дальнейшего генетического поиска. Поэтому результат должен завершаться понятным решением, а не только списком найденных вариантов [235].

Полигенный риск устроен иначе. Здесь обычно нет одной мутации, которая определяет судьбу. Модель складывает небольшие вклады множества вариантов и сравнивает человека с определённой популяцией.

В консенсусе Европейского общества кардиологов 2025 года полигенные шкалы риска сердечно-сосудистых заболеваний рассматриваются как перспективный способ дополнить обычную оценку риска, но пока не рекомендуются как рутинный тест для всех. Авторы отдельно обсуждают переносимость моделей между популяциями и необходимость показать, что добавление генетической оценки действительно меняет клинические решения и исходы [236].

Фармакогенетика уже ближе к обычной клинике, потому что для части сочетаний ген — препарат существуют конкретные рекомендации. Эти примеры мы подробно разбирали в базовом разделе 7.1 о биотрансформации: CYP2C19 и клопидогрел, CYP2D6 и некоторые опиоиды, UGT1A1 и иринотекан [150, 151, 177].

Обзор CPIC 2025 года описывал рекомендации, охватывавшие к тому времени 34 гена и 164 лекарственных препарата. Смысл таких рекомендаций не в том, чтобы найти как можно больше генов, а в том, чтобы перевести конкретный генотип в конкретное решение по препарату [237].

Хороший современный пример — тиопурины. В обновлении CPIC 2025 года, опубликованном в 2026-м, варианты TPMT и NUDT15 связывают со способностью организма метаболизировать тиопурины. При сниженной или отсутствующей функции этих ферментов стандартная доза может давать выраженное подавление кроветворения, поэтому генотип используют для выбора начальной дозы [238].

А теперь сравним это с распространённым вариантом COMT rs4680, который мы обсуждали в углублённом разборе 7.1. Такой результат указывает на выявленный вариант гена, но сам по себе не показывает уровень дофамина, эстрогенов, магния или скорость всех реакций метилирования сегодня. Для COMT нет универсальной схемы лечения по одному генотипу. Это хороший пример различия между интересной биологической особенностью и клинически готовой

парой ген — препарат [151, 163].

Поэтому генетический отчёт стоит читать по уровням: что за вариант найден, насколько велик его эффект, есть ли подтверждённая связь с заболеванием или лекарством, к какой популяции относится расчёт и меняет ли результат наблюдение, профилактику или лечение.

Для питания этот принцип особенно важен. Наследственный вариант ДНК сохраняется на протяжении жизни, но его проявление не обязательно остаётся одинаковым. Генетический тест может показать предрасположенность к определённой особенности обмена, но не измеряет все причины того, как человек переносит продукт сегодня.

Для питания такой пример — сохранение или снижение активности лактазы, фермента, расщепляющего молочный сахар. У большинства людей активность лактазы после детства постепенно снижается, а у части сохраняется во взрослом возрасте. Один из наиболее изученных вариантов, связанных с сохранением её активности у европейских популяций, — C/T-13910, rs4988235. Он расположен не в самом гене LCT, а в регулирующей области соседнего гена MCM6. В классической работе 2002 года этот вариант был тесно связан с биохимически подтверждённой лактазной неперсистентностью — снижением активности лактазы после детства [239].

Такой генетический результат говорит о предрасположенности к первичному снижению активности лактазы, но не

равен фактической непереносимости молочного продукта. Непереносимость означает появление симптомов после употребления лактозы. Не у всех людей со сниженным расщеплением лактозы возникают симптомы, а выраженность реакции зависит от количества лактозы, состава пищи и индивидуальной чувствительности кишечника [240].

Лактоза, лактаза и аллергия на молоко — три разных понятия. Лактоза — сахар, лактаза — расщепляющий его фермент, а непереносимость лактозы связана с её неполным перевариванием и последующими симптомами. Аллергия на молоко — иммунная реакция на его белки. Поэтому безлактозное молоко может подходить при непереносимости лактозы, но сохраняет молочные белки и не становится безопасным решением при аллергии на них [240].

По данным Национального института диабета, болезней органов пищеварения и почек США, большинство людей с непереносимостью лактозы способны употреблять некоторое её количество без симптомов или только с лёгкими проявлениями; многие переносят около 12 г лактозы, примерно столько содержится в стакане молока. Переносимость может отличаться для молока, кисломолочных продуктов и других форм пищи. Поэтому генетическая предрасположенность не задаёт одну пожизненную допустимую порцию [241].

Генетический тест не выявляет вторичное снижение активности лактазы после повреждения слизистой тонкой кишки: последовательность ДНК при этом остаётся преж-

ней. Причины такой недостаточности и выбор питания с учётом фактической переносимости разобраны в главе 11 [240].

Этот пример хорошо показывает границу нутригенетики. Генетическое исследование может дать важную постоянную характеристику организма, но переносимость пищи складывается и из текущего состояния кишечника, количества продукта, формы приготовления, состава рациона и других факторов. Генетический тест не является универсальной диагностикой всех пищевых непереносимостей.

У глютена другая история. Это группа белков злаков, а целиакия — аутоиммунное заболевание, при котором употребление глютена у предрасположенного человека повреждает тонкую кишку. Генетический тест на HLA-DQ2/DQ8 выявляет предрасположенность, а не реакцию на вчерашний хлеб. Многие носители этих вариантов не заболевают. Их отсутствие делает целиакию очень маловероятной, но положительный результат не заменяет исследования антител и, когда требуется, биопсии [242].

При подозрении на целиакию обычно начинают с антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA и оценки общего IgA; при его дефиците выбирают другой алгоритм. Самостоятельно исключать глютен до обследования нежелательно: антитела и изменения слизистой могут уменьшиться, и установить диагноз станет сложнее. Если человек уже ограничил глютен, план диагностики обсуждают с гастроэнтерологом. Целиакию, аллергию на пшеницу и нецелиакийную

чувствительность к пшенице или глютену нельзя считать одним диагнозом [242].

При аутоиммунном тиреоидите повреждаются клетки, вырабатывающие гормоны. Со временем у части людей уменьшается объём работающей ткани и развивается атрофия железы; её собственной продукции гормонов становится недостаточно. Это помогает понять выражение «щитовидная железа почти перестала работать». Потеря функции и физическое отсутствие органа — разные состояния: последнее, например, бывает после операции. Само уменьшение объёма железы не устанавливает причину и не показывает, что её разрушил именно глютен. Изменения оценивают по УЗИ и анализам функции, а не по условному проценту оставшейся железы [243].

Как здесь может участвовать кишечник? При целиакии иммунная реакция на глютен сопровождается образованием антител к собственному ферменту — тканевой трансглутаминазе 2. Найер и соавторы в 2008 году показали в лабораторном эксперименте, что эти антитела из сыворотки пациентов связываются с трансглутаминазой в ткани щитовидной железы. После удаления соответствующих антител связывание исчезало. Это основание обсуждать возможное участие иммунного процесса при целиакии в повреждении других тканей [244].

Молекулярная мимикрия означает сходство участков разных молекул, из-за которого иммунная реакция может затра-

гивать и собственные ткани. Однако в работе Найера проверяли и другое объяснение: антитела узнают один и тот же собственный фермент, присутствующий в разных органах. Эксперименты указывали именно на трансглутаминазу; участие антител к глиадину в наблюдавшемся связывании авторы исключали экспериментально. Поэтому эта работа показывает возможную иммунную связь кишечника и щитовидной железы, но не доказывает схему «глютен похож на щитовидную железу» и не проверяет, предотвращает ли диета её атрофию [244].

Эта тема связана и со щитовидной железой. Целиакия может сочетаться с аутоиммунным тиреоидитом; повреждённая слизистая способна ухудшать всасывание левотироксина. При подтверждённой целиакии безглютеновая диета необходима, и на её фоне потребность в препарате иногда меняется — поэтому лечение контролируют по функции щитовидной железы. Но тиреоидит Хашимото без целиакии не равен непереносимости глютена. В метаанализе 2025 года трёх рандомизированных исследований с 110 участниками убедительного улучшения ТТГ, свободных Т3 и Т4 от безглютеновой диеты не получено; достоверность совокупных данных была очень низкой. Останавливает ли исключение глютена аутоиммунное повреждение самой железы — отдельный вопрос; эти исследования не позволяют считать такой эффект установленным. Практические вопросы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы разо-

браны в главе 21, а здесь важно не спутать генетическую предрасположенность с действующим диагнозом [245, 246].

В главе 11 мы отдельно разберём индивидуальную переносимость продуктов, пищевую аллергию, неиммунные непереносимости и анализы на скрытую пищевую непереносимость, включая определение антител к пищевым антигенам. Это другие исследования: они не анализируют наследственную последовательность ДНК. Наследственные особенности — только одна часть того, почему один человек переносит продукт хорошо, а другой — нет.

Метаболомика, органические кислоты, аминокислоты и другие расширенные исследования

В этом подразделе мы рассматриваем несколько уровней расширенного обследования: метаболомный профиль как общую карту измеренных веществ, органические кислоты и аминокислоты как более определённые группы показателей. Это помогает понять принцип выбора и интерпретации панелей. Само слово «расширенный» не задаёт единого стандарта: прежде чем сравнивать предложения лабораторий, нужно посмотреть, какие вещества входят в каждое исследование и для какой задачи оно предназначено.

Метаболомика изучает большое количество небольших молекул — продуктов обмена веществ. В отличие от генома, метаболом очень подвижен. Он меняется после еды, нагрузки, лекарств, алкоголя, инфекции, недосыпа и других воздействий.

Есть таргетная метаболомика, когда заранее измеряют определённый набор известных веществ. Есть нетаргетная, когда прибор регистрирует широкий спектр сигналов и исследователи затем определяют, какие молекулы с ними связаны. Это мощный инструмент для поиска новых биомаркеров и понимания обмена.

Путь от найденного набора метаболитов до клинически полезного теста длинный. В обзоре 2026 года исследователи показали, почему многие метаболитные маркеры не доходят до обычной медицины: на результат влияют сбор и хранение образца, метод измерения, точность идентификации молекул, статистическая модель и особенности популяции. Авторы предлагают оценивать не только наличие связи, но и аналитическую устойчивость, воспроизводимость и способность результата менять решение [247].

Органические кислоты — промежуточные и конечные продукты множества обменных реакций. Часть образуется при обмене аминокислот, жирных кислот и углеводов, часть — в цикле трикарбоновых кислот, часть связана с обменом витаминов, нейромедиаторов и работой кишечной микробиоты. Многие такие соединения выводятся с мочой, поэтому их сочетание может показывать нарушения отдельных метаболических путей.

В клинической генетике анализ органических кислот мочи используется давно. Американский колледж медицинской генетики и геномики рассматривает его как один из ос-

новных лабораторных методов при подозрении на наследственные болезни обмена. Обычно исследование выполняют методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией: смесь разделяют на отдельные соединения, затем прибор определяет их по молекулярным характеристикам [248].

Понятный пример — метилмалоновая кислота. Для превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА необходим витамин B12. При недостатке B12 метилмалоновая кислота может накапливаться, поэтому её используют как метаболический маркер дефицита. Но показатель не абсолютно специфичен: на него влияет и функция почек. Поэтому метилмалоновую кислоту интерпретируют вместе с B12, общим анализом крови, симптомами, питанием, лекарствами и состоянием почек [189, 1069].

Другой пример — 3-гидроксиизовалериановая кислота, которая образуется при обмене лейцина. Один из ферментов этого пути зависит от биотина. В эксперименте у 10 здоровых взрослых, которым специально создавали недостаток биотина, экскреция 3-гидроксиизовалериановой кислоты с мочой увеличивалась раньше выраженных клинических проявлений. Этот пример хорошо показывает интегративную логику: промежуточный метаболит действительно может подсказать, на каком участке обменного пути возникло ограничение. Но один метаболит не становится самостоятельным диагнозом дефицита [249].

Большой интерес в превентивной и anti-age медицине

вызывают промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот — цитрат, изоцитрат, 2-кетоглутарат, сукцинат, фумарат, малат и другие. Поскольку цикл тесно связан с работой митохондрий, изменения этих соединений иногда интерпретируют как признаки митохондриальной дисфункции. Такая интерпретация может быть полезна как направление дальнейшего поиска, но она не должна быть автоматической.

В исследовании Barshop 2004 года использовали данные 3646 анализов мочи. В этот массив входили 258 образцов от 67 пациентов с подтверждёнными нарушениями митохондриального окисления. Большинство промежуточных продуктов цикла Кребса плохо отличали пациентов с митохондриальным заболеванием от других обследованных. Фумарат и малат были несколько информативнее, но их чувствительность оставалась ограниченной. То есть изменение метаболитов цикла может поддержать гипотезу о нарушении энергетического обмена, но нормальный или пограничный профиль не исключает митохондриальное заболевание и не подтверждает его сам по себе [250].

Именно поэтому международный консенсус Общества митохондриальной медицины (Mitochondrial Medicine Society) включает анализ органических кислот мочи в обследование при подозрении на митохондриальное заболевание, но вместе с другими исследованиями: лактатом и пируватом, аминокислотами, ацилкарнитинами и клиническими данными. Авторы отдельно подчёркивают, что нормальные резуль-

таты биохимических тестов не исключают митохондриальную патологию [251].

Отдельная группа — дикарбоновые кислоты, например адипиновая, субериновая и себациновая. Они могут увеличиваться, когда усиливается альтернативный путь окисления жирных кислот. Это бывает при некоторых наследственных нарушениях β-окисления, но профиль способен меняться и при голодании, кетозе и других состояниях обмена. Поэтому увеличение одной дикарбоновой кислоты ещё не указывает на конкретную причину.

В расширенных панелях оценивают также метаболиты ароматических аминокислот и триптофана, оксалаты, гиппуровую кислоту и соединения, связанные с кишечной микробиотой. Вот здесь особенно важен интегративный подход. Метаболит может показать, что определённая биохимическая реакция или микробный путь действительно участвовали в обмене. Но связь с конкретным диагнозом бывает разной силы. Обнаружение микробного метаболита в моче само по себе не устанавливает дисбиоз, избыточный бактериальный рост или грибковую инфекцию.

То же относится к попытке по одному профилю органических кислот одновременно оценить обеспеченность витаминами, состояние митохондрий, биотрансформацию, нейромедиаторный обмен и микробиоту. Такие интегративные интерпретации интересны именно тем, что позволяют смотреть на обмен как на связанную систему. Но для каждого

вывода нужно понимать его специфичность. У метилмалоновой кислоты связь с B12 изучена хорошо. У многих других метаболитов результат одновременно зависит от питания, лекарств и добавок, физической нагрузки, функции почек и печени, кишечной микробиоты и активности нескольких ферментных путей.

В России доступны оба подхода — и узкая клиническая диагностика, и широкие интегративные панели. Например, Chromolab исследует 63 органические кислоты мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Панель включает метаболиты углеводного обмена и цикла Кребса, β-окисления жирных кислот, аминокислот и триптофана, оксалаты и соединения, которые лаборатория использует для оценки витаминного статуса, метилирования, биотрансформации и кишечной микробиоты. Сама лаборатория указывает, что изменения органических кислот требуют комплексной интерпретации [252].

В Helix есть более узкий анализ из 23 органических кислот мочи, предназначенный прежде всего для диагностики врождённых органических ацидемий. В него входят, например, глутаровая, метилмалоновая, этилмалоновая, адипиновая, суберинова, себациновая, сукциновая и другие кислоты [253]. Это хороший пример того, почему два исследования с похожим названием могут решать разные задачи: одно ищет определённые наследственные нарушения обмена, другое используется как широкий метаболический профиль.

На результат влияет и сбор материала. Концентрация вещества в моче зависит от её разведения, поэтому в метаболических профилях многие значения сопоставляют с креатинином. Имеют значение питание, лекарства и добавки, голодание, кетоз, физическая нагрузка, функция почек и условия хранения образца. Поэтому небольшое изолированное отклонение одного метаболита без симптомов и без согласованных изменений соседних показателей требует проверки контекста.

Я бы читала такой анализ не по схеме «один повышенный метаболит — один диагноз», а по цепочке: из какого обменного пути образуется вещество, какой фермент работает до и после этого этапа, какие кофакторы ему нужны, что ещё способно изменить концентрацию, подтверждается ли предполагаемая причина другими показателями и что мы можем изменить после результата. Такое чтение помогает сформулировать проверяемую гипотезу. Клиническая полезность анализа при этом зависит от того, подтверждены ли именно это применение и выбранное действие; понятная биохимическая цепочка сама по себе ещё не подтверждает клиническую полезность всей коммерческой панели анализов.

Аминокислотные профили тоже могут быть очень полезны в конкретных задачах: при подозрении на наследственные нарушения обмена, заболеваниях печени, нарушениях питания и в некоторых исследовательских программах. В

метаболомных исследованиях аминокислоты и их производные изучают как маркеры инсулинорезистентности, сердечно-сосудистого риска, ответа на снижение веса и других состояний. Но профиль аминокислот сам по себе не ставит все эти диагнозы.

Нужно уточнять и материал: анализ плазмы отражает содержание аминокислот в крови, а анализ мочи — их выведение почками. На профиль влияют недавняя еда, длительность голодания, возраст, катаболическое состояние и обработка образца. Например, при подозрении на нарушение цикла мочевины исследуют сочетание аминокислот с аммиаком и другими показателями. Это специализированная диагностика нарушенного пути обмена, где важен рисунок изменений и подтверждение причины, а не список слегка повышенных и пониженных значений [254].

Другой пример — фенилаланин. При наследственном дефиците фенилаланингидроксилазы он накапливается, потому что нарушен определённый этап превращения в тирозин. Здесь аминокислотный анализ вместе с подтверждением причины действительно влияет на лечебное питание и наблюдение. Но переносить эту логику на небольшое отклонение фенилаланина в случайной anti-age панели нельзя: установленная болезнь обмена и исследовательская ассоциация — разные ситуации [255].

В исследовательских работах иной вопрос: связано ли сочетание аминокислот с будущим метаболическим риском.

Такая связь не доказывает, что человеку с повышенной одной аминокислотой нужно полностью убрать её из питания. Значение может быть следствием особенностей обмена, а не причиной заболевания. Точно так же низкая концентрация в одном образце не превращается автоматически в назначение одноимённой добавки. Для нутритивной оценки дополнительно важны рацион, динамика массы и мышц, болезни и переносимость пищи.

Для расширенного теста я бы задавала пять вопросов. Что именно измерено? Каким методом? Насколько стабилен показатель при повторном измерении? Для какого заболевания или решения проверена его клиническая ценность? Как результат изменит дальнейшие действия: понадобится ли дополнительное обследование, лечение, наблюдение или ничего менять не нужно?

Эта логика пригодится нам и дальше, когда будем разбирать тесты микробиоты, гормоны, нутриенты и другие панели. Чем больше данных способен выдать прибор, тем важнее понимать, какие из них уже имеют клинический смысл.

Состав тела, сила, скорость ходьбы, баланс и выносливость

Биологический возраст легко воспринимать как одну цифру в отчёте. Но для качества жизни иногда намного важнее простой вопрос: что человек физически может делать сегодня?

Вес и индекс массы тела дают только часть информации.

Один человек при одинаковом весе может иметь больше мышц, другой — больше висцерального и подкожного жира. Поэтому полезны окружность талии и методы оценки состава тела.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — DXA — позволяет оценивать жировую и безжировую массу и одновременно используется для измерения минеральной плотности костей. Биоимпеданс доступнее и удобнее для повторных измерений, но результат сильнее зависит от гидратации, еды, недавней нагрузки и конкретного прибора. При наблюдении динамики условия измерения лучше стандартизировать [256].

Количество мышечной ткани и функция мышцы — не одно и то же. Поэтому оценку состава тела дополняют измерением силы и физической работоспособности. Как эти результаты используют для диагностики саркопении по европейскому консенсусу EWGSOP2, подробно разобрано в главе 13 [257].

Сила хвата измеряется динамометром. Для ног удобен тест подъёма со стула. Скорость ходьбы показывает, как вместе работают мышцы, суставы, нервная система, сердце, лёгкие, зрение и баланс. Именно поэтому такой простой тест даёт много информации о функциональном резерве.

В систематическом обзоре 2010 года исследователи объединили данные о физической функции и смертности. В анализах силы хвата участвовали более 53 тысяч человек: у са-

мой слабой четверти риск смерти был выше, чем у самой сильной. Для скорости ходьбы данные почти 15 тысяч человек показали ещё более выраженную связь между медленной ходьбой и смертностью. Это наблюдательные данные, но они хорошо показывают прогностическую ценность простой функции [258].

Более свежий пример касается инвалидизации. В продольном исследовании 2025 года наблюдали более 3600 пожилых людей без исходной инвалидности. Низкая скорость ходьбы, 0,8 м/с и ниже, лучше полного диагноза саркопении и некоторых критериев хрупкости выявляла риск последующей утраты способности выполнять повседневные действия [259].

Российские клинические рекомендации по старческой астении также используют функциональные показатели, включая скорость ходьбы и тест вставания со стула [32]. Функция не является декоративным дополнением к анализам: она показывает, насколько организм справляется с реальной задачей.

Баланс можно оценивать простыми стандартизированными тестами, особенно при риске падений. Выносливость оценивают по переносимости нагрузки, шестиминутной ходьбе, кардиореспираторным тестам и другим методам в зависимости от цели и состояния человека.

При оценке этих результатов важно помнить: безжировая масса не тождественна массе сократительных мышеч-

ных волокон. Поэтому различие между двумя оценками доли мышц, полученными разными приборами, нельзя считать точным измерением их прироста. Функциональные тесты дополняют оценку состава тела: они показывают, как человек использует имеющуюся мышечную ткань [257].

У силы хвата есть протокол: один тип динамометра, одинаковое положение руки и тела, сопоставимое число попыток, запись стороны и результата. Боль в кисти или артрит могут ухудшить показатель независимо от общей мышечной силы. Европейский консенсус EWGSOP2 использует значения ниже 27 кг для мужчин и 16 кг для женщин как ориентиры низкой силы в диагностике саркопении. Это клинические пороги для соответствующей популяции, а не спортивная норма или персональная цель каждого взрослого [257].

В тесте пяти вставаний оценивают время пяти подъёмов со стула без помощи рук, если человек способен безопасно выполнить задачу. В EWGSOP2 время более 15 секунд служит ориентиром сниженной силы ног. Высота стула, использование рук, боль в колене и инструкция меняют результат. Если без рук встать не получается, это записывают как отдельный важный факт; нельзя незаметно изменить условия и затем сравнить число с исходным протоколом [257].

Для скорости ходьбы задают фиксированный участок, обычно четыре метра, и привычный темп. Скорость получают, разделив расстояние на время. Нужно сохранять один протокол, учитывать трость, ходунки, обувь и ограничения

суставов. Уменьшение скорости может быть связано с разными системами; оно не объясняет причину само по себе. Новое ухудшение после болезни требует разбора, а не только попытки пройти тест быстрее.

Баланс оценивают постепенно, рядом со страхующим специалистом или помощником. В четырёхэтапном тесте CDC последовательно используют положения стоп рядом, в полутандеме, в тандеме и стоя на одной ноге; каждое пытаются удержать до десяти секунд. При неустойчивости следующий этап не усложняют. Это особенно полезно при падениях и страхе падения. Тест не стоит выполнять одному у лестницы, в ванной или на скользком полу [260].

Шестиминутная ходьба показывает, какое расстояние человек проходит за шесть минут в стандартизированных условиях. Она оценивает общую переносимость нагрузки и используется, в частности, при сердечных и лёгочных заболеваниях. Это не прямое измерение максимального потребления кислорода. Длина коридора, повороты, инструкция, кислородная поддержка и повторное знакомство с тестом влияют на результат; домашний маршрут с лестницами не равен клиническому протоколу. При выраженных симптомах нагрузку подбирают после оценки состояния [261].

Какой результат считать полезным? Для одного человека — снова самостоятельно вставать с обычного стула. Для другого — пройти привычный маршрут без остановки из-за одышки. Для третьего — уменьшить риск падений. Услов-

ный пример: окружность талии уменьшается, но одновременно слабеет хват и становится труднее вставать. Это повод проверить, не теряется ли мышечная функция вместе с весом. Если сила и бытовые возможности растут, улучшение видно и без обещания определённого биологического возраста.

Для динамики важны одинаковые условия. Сила хвата, скорость ходьбы или состав тела полезнее, когда мы измеряем их одним способом и можем честно сравнить себя с собой через несколько месяцев.

Когнитивные и бытовые возможности; дневник наблюдения

Качественное долголетие включает не только лабораторные показатели и мышцы. Человеку нужно помнить, планировать, принимать решения, ориентироваться, общаться и самостоятельно справляться с повседневной жизнью.

Короткие когнитивные тесты помогают заметить возможное снижение памяти, внимания, речи или исполнительных функций. Но результат зависит от образования, языка, зрения, слуха, тревоги, депрессии, сна, усталости и лекарств. Поэтому скрининговый тест показывает, нужен ли дальнейший разбор, а не заменяет диагностику причины.

Пример конкретного инструмента — Mini-Cog. Он соединяет краткую проверку воспроизведения слов с заданием нарисовать часы и помогает решить, требуется ли более подробная оценка возможной деменции. Это не экзамен на ин-

теллект и не способ получить когнитивный возраст. Важны стандартная инструкция, подходящий язык и условия; повторное выполнение знакомого задания может дать эффект обучения. Для применения используют актуальную версию разработчиков, а результат обсуждают вместе с состоянием и повседневными возможностями человека [262].

В руководстве ВОЗ по комплексной помощи пожилым людям (ICOPE) 2025 года оценка пожилого человека строится вокруг сохранения внутренней способности и включает когнитивные функции, мобильность, питание, зрение, слух и психологическое состояние. После выявления снижения предлагают разбирать причины и составлять индивидуальный план помощи [263].

Иногда трудности в привычных бытовых действиях появляются раньше выраженных жалоб и становятся первым заметным признаком снижения функции.

Полезно различать базовую и более сложную самостоятельность. Базовая — умыться, одеться, поесть, пользоваться туалетом, перейти с кровати на стул. Более сложная — разобраться с лекарствами, оплатить счета, приготовить еду, пользоваться транспортом и организовать покупки. При оценке сравнивают человека прежде всего с его прежним уровнем: если он никогда не вёл семейные финансы, отсутствие этого навыка само по себе не доказывает ухудшение [263].

Поводом для оценки могут стать повторяющиеся ошиб-

ки в знакомых делах, потеря ориентировки в привычных местах, пропуск лекарств или трудности с планированием, которых раньше не было. Врач сопоставляет беседу и краткий стандартизированный тест с рассказом близкого человека, если пациент согласен. Далее проверяют возможные причины и влияющие обстоятельства: лекарства, нарушения сна, настроение, зрение и слух, метаболические нарушения. Один низкий балл не устанавливает деменцию, но и заметное снижение самостоятельности не стоит объяснять возрастом без разбора [263].

Постепенные изменения и внезапная спутанность — разные ситуации. Если человек за часы или дни стал резко дезориентированным, необычно сонливым или перестал справляться с обычными действиями, нужна срочная медицинская оценка. Плановый тест памяти в интернете не решает эту задачу.

Дневник наблюдения помогает соединить ощущения с измерениями. В него можно записывать то, что относится к конкретной задаче: давление и пульс, сон, приступы боли или мигрени, цикл и кровотечения, тренировки, переносимость нагрузки, вес и окружность талии, изменения лекарств, даты анализов и значимые симптомы.

Не нужно записывать всё подряд. Если мы наблюдаем давление, дневник должен помогать понять давление. Если оцениваем мигрень — частоту, длительность, возможные триггеры и использование лекарств. Если восстанавливаем фи-

зическую форму — нагрузку, силу, выносливость и восстановление.

Самое ценное в таком дневнике — возможность увидеть последовательность. Когда изменился симптом? Что было начато или отменено перед этим? Сохранился ли эффект? Повторился ли он? Так отдельное впечатление превращается в наблюдаемую динамику.

В условном дневнике полезна не оценка «сегодня всё плохо», а наблюдаемое описание: спала пять часов, после нового препарата появилась сонливость, пропустила утреннюю дозу, прошла привычные два квартала с двумя остановками. Записывайте также удачные дни. Тогда легче отличить устойчивое ограничение от колебаний из-за недосыпа, боли или нагрузки. Дневник помогает разговору со специалистом и не требует постоянного измерения каждого ощущения.

Небольшой дневник, который помогает увидеть динамику

Давление

Что записывать: Дата, время, оба измерения, пульс, приём препаратов, симптомы

Что обсудить по записям: Устойчивость повышения и связь с условиями; план лечения решает врач.

Восстановление функции

Что записывать: Один привычный маршрут или тест, одинаковые условия, боль, остановки, нагрузка

Что обсудить по записям: Улучшается ли реальная способность и нет ли нового ограничения.

Память и самостоятельность

Что записывать: Конкретный эпизод, сон, болезнь, новые лекарства, повторяемость

Что обсудить по записям: Что изменилось относительно привычного уровня и нужна ли оценка причин.

В итоге биологическое состояние человека нельзя свести к одной цифре. Молекулярные часы показывают одну сторону, генетика — другую, метаболические профили — третью, а функция показывает, что организм способен делать прямо сейчас. Чем сложнее тест, тем важнее понимать его место среди этих уровней.

Следующая глава будет уже о другой задаче — своевременном выявлении заболеваний. Скрининг рака, оценка сердечно-сосудистого риска, эндоскопические и другие визуализирующие исследования не являются ещё одним способом измерить биологический возраст. Они отвечают на вопрос, есть ли заболевание или риск, который нужно обнаружить достаточно рано, чтобы изменить дальнейшую траекторию.

Что важно вынести из этой главы

Биологический возраст — не одно истинное число: разные методы измеряют разные стороны старения и не должны автоматически заменять клиническую оценку.

Генетический тест показывает наследственные особенности и риски, но не описывает всю текущую работу организма и не предопределяет будущее.

Состав тела, сила, выносливость, баланс и повседневная

самостоятельность часто дают более понятную информацию о функции, чем один сложный биомаркер.

Для наблюдения особенно важна динамика одного и того же человека: стало ли ему легче двигаться, тренироваться, думать и справляться с привычной жизнью.

Глава 10. Выявить заболевание вовремя

Профилактика — это не только питание, тренировки и работа с факторами риска. Есть заболевания, которые важно обнаружить до того, как они успеют существенно повредить орган или ограничить дальнейшие возможности.

Но раннее выявление не означает сделать человеку все существующие анализы, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и эндоскопии. Полезен тот поиск, для которого понятно, что именно мы ищем, у кого риск достаточно высок, насколько хорошо работает метод и что будем делать после результата.

В этой главе мы свяжем обычный скрининг с более индивидуальным превентивным подходом. Базовый календарь задаётся возрастом и полом. Дальше его меняют семейный анамнез, генетика, курение, уже найденные изменения, перенесённые заболевания и другие факторы риска.

Скрининг, диагностика симптомов и наблюдение — разные задачи

Скрининг проводят у человека без симптомов, чтобы найти заболевание или предраковое изменение на стадии, когда раннее вмешательство способно улучшить исход. Диагностика начинается, когда уже есть жалоба, физикальный

признак или отклонение в анализах. Наблюдение нужно после уже установленного диагноза, предракового состояния, операции или другой находки.

Это различие меняет всё. Если у человека появилась кровь в стуле, колоноскопия уже не скрининг. Если на маммографии нашли образование, следующий этап — не очередной скрининг, а диагностическое уточнение. Если удалён аденоматозный полип, дальнейшая колоноскопия становится наблюдением после находки.

Хороший скрининговый тест должен не просто обнаруживать больше изменений. Нужно, чтобы раннее выявление действительно уменьшало вероятность тяжёлого исхода и чтобы польза превышала вред ложноположительных результатов, избыточной диагностики и ненужных процедур. Национальный институт рака США отдельно подчёркивает: скрининг не ставит диагноз; положительный результат требует последующего диагностического этапа [264].

Ложноположительный результат и гипердиагностика тоже различаются. В первом случае тест подал тревогу, но предполагаемого заболевания при уточнении не оказалось. Во втором заболевание действительно найдено, однако именно это изменение могло бы никогда не вызвать симптомов или смерти за оставшуюся жизнь человека. Поэтому больше обнаруженных опухолей ещё не означает соразмерно больше спасённых жизней [264].

Есть и эффект опережения диагноза. Условный пример:

болезнь выявили в 60 лет вместо 65, а человек в обоих сценариях прожил до 70. Время после постановки диагноза выросло с пяти до десяти лет, хотя сама жизнь не удлинилась. Это не реальная история пациента, а пояснение статистической ловушки. Для оценки скрининга важно знать, изменились ли смертность, тяжёлые исходы и качество жизни, а не только продолжительность жизни, отсчитанная от более раннего диагноза [264].

Есть и ещё один важный эффект. Некоторые виды скрининга позволяют не только найти рак раньше, но и предупредить его. Во время колоноскопии можно удалить предраковый полип. При скрининге шейки матки можно найти и лечить предраковые изменения. Поэтому раннее выявление и первичная профилактика иногда переходят друг в друга [264].

В России базовый профилактический каркас задаёт порядок диспансеризации Минздрава. В актуальной редакции приказа №404н предусмотрены возрастные программы для рака шейки матки, молочной железы, предстательной железы и кишечника, а также эзофагогастродуоденоскопия в 45 лет и осмотр визуально доступных локализаций [185].

Этот календарь — отправная точка, а не предел обследования. Если у человека есть симптом, сильный семейный анамнез, патогенный генетический вариант или ранее найденное предраковое изменение, обследование может начаться раньше, выполняться чаще и включать другой метод.

Сердечно-сосудистое обследование и оценка сосудистого риска

Сердечно-сосудистые заболевания удобнее предупреждать до первого инфаркта или инсульта. Поэтому здесь профилактика строится не вокруг одного анализа или УЗИ сосудов, а вокруг общего риска.

В базовую оценку входят возраст, пол, артериальное давление, курение, липиды, сахарный диабет и другие известные факторы. Российские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике и европейские рекомендации используют расчётные модели риска, а затем добавляют факторы, которые способны его уточнить [42, 188].

Европейская модель SCORE2 оценивает десятилетний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у практически здоровых людей 40—69 лет; для старших возрастов используется SCORE2-OP. Это не прогноз даты инфаркта. Модель помогает решить, насколько интенсивно нужно работать с давлением, липидами, курением и другими факторами [188].

К обычной оценке риска можно добавлять семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, преждевременную менопаузу, преэклампсию, хронические воспалительные заболевания, апноэ сна и другие состояния. В обновлении ESC/EAS 2025 года липопротеин (а) выше 50 мг/дл, или 105 нмоль/л, рассматривается как фактор, способный повысить оценку риска. Концентрация Lp (a) более чем

на 90% определяется генетически, поэтому у большинства людей достаточно хотя бы одного измерения во взрослой жизни [187].

Если после обычной оценки решение всё ещё пограничное, дополнительную информацию может дать оценка кальция коронарных артерий (CAC). Его количество определяют при бесконтрастной компьютерной томографии; оно отражает выраженность кальцинированного атеросклероза коронарных артерий. Чем больше кальция, тем выше накопленная атеросклеротическая нагрузка и будущий риск. Нулевой CAC у человека низкого или умеренного риска обычно связан с более низкой вероятностью событий, но не исключает мягкую некальцинированную бляшку [187, 188].

До расчёта риска нужно убедиться, что исходные данные надёжны. Для домашнего давления используют проверенный плечевой тонометр с подходящей манжетой. Перед измерением спокойно сидят не менее пяти минут; спина и рука имеют опору, стопы стоят на полу, манжета находится на уровне сердца. За полчаса избегают курения, кофеина и физической нагрузки. За один подход делают два измерения с интервалом около минуты и сохраняют результаты. Такой дневник полезнее разового измерения, выполненного сразу после подъёма по лестнице [265].

SCORE2 оценивает вероятность сердечно-сосудистых событий в определённой популяции и возрастном диапазоне. Это не универсальный калькулятор для уже перенесённо-

го инфаркта, выраженной хронической болезни почек, семейной гиперхолестеринемии или любых форм диабета: для этих ситуаций действуют другие правила оценки и профилактики. Низкая десятилетняя вероятность у молодого человека также не отменяет высокий риск за оставшуюся жизнь при длительном воздействии факторов [188].

Lp (a) бывает указан в мг/дл или нмоль/л. Это разные способы описания показателя: масса и число частиц. Из-за различий строения частиц нельзя пользоваться одним точным коэффициентом пересчёта для всех людей. При сравнении результатов сохраняют единицы и метод лаборатории, а не пересчитывают результат приблизительно и затем принимают решение по чужому порогу [187].

CAC не предлагают как массовый тест каждому здоровому человеку. Европейские рекомендации рассматривают его прежде всего как модификатор риска, когда человек находится около порога принятия решения о профилактическом лечении [187].

УЗИ сонных или бедренных артерий может обнаружить субклиническую атеросклеротическую бляшку. Наличие самой бляшки способно повысить оценку риска. На УЗИ также измеряют толщину комплекса интима-медиа. Интима — внутренний слой стенки артерии, который соприкасается с кровью; медиа — следующий, преимущественно мышечный слой. Их суммарную толщину можно измерить ультразвуком. При этом обычное увеличение толщины комплекса ин-

тима-медиа без бляшки для массового уточнения риска европейские рекомендации не рекомендуют использовать: наличие атеросклеротической бляшки даёт более значимую информацию, а само измерение зависит от техники исследования [187, 188].

Российская диспансеризация тоже использует риск-ориентированный подход: дуплексное сканирование брахицефальных артерий на втором этапе предусмотрено не всем подряд, а определённым возрастным группам при сочетании нескольких факторов риска или по неврологическим показаниям [185].

Интегративная логика здесь состоит в соединении нескольких уровней: факторы риска → лабораторные маркеры → при необходимости визуализация уже сформировавшегося атеросклероза → конкретное действие. Если дополнительное исследование не меняет оценку риска или тактику профилактики, его практическая польза может быть небольшой.

Онкологические риски и наследственные синдромы

Онкологический скрининг нельзя свести к одному общему онкомаркеру. У разных опухолей разная биология, скорость роста, доступность раннего выявления и доказанные методы скрининга.

В российской диспансеризации женщинам 40—75 лет предусмотрена маммография раз в два года; мужчинам определяют простатический специфический антиген (ПСА)

в 45, 50, 55, 60 и 64 года; кал на скрытую кровь иммунохимическим методом исследуют раз в два года в 40—64 года и ежегодно в 65—75 лет; цитологический скрининг шейки матки проводится в 18—64 года раз в три года [185].

Международные программы частично отличаются. Например, Рабочая группа США по профилактике заболеваний (USPSTF) рекомендует маммографию раз в два года женщинам 40—74 лет со средним риском [266]. ВОЗ в 2026 году продолжает переход от цитологического скрининга шейки матки к программам на основе определения ДНК вируса папилломы человека — ВПЧ [267]. Такие различия не означают, что одна страна просто права, а другая нет: календарь зависит от доказательной базы, организации здравоохранения и выбранного скринингового алгоритма.

Для рака лёгкого главным критерием является не возраст сам по себе, а табачная нагрузка. Американское онкологическое общество (ACS) рекомендует ежегодную низкодозную компьютерную томографию людям 50—80 лет, которые курят сейчас или курили раньше и имеют стаж не менее 20 пачка-лет. Показатель «пачка-лет» рассчитывают, умножая число пачек в день на число лет курения: например, одна пачка в день в течение 20 лет или две пачки в день в течение 10 лет дают одинаковую табачную нагрузку [268].

Обычная рентгенография грудной клетки не заменяет низкодозную КТ в доказанной программе скрининга рака лёгкого. В российской диспансеризации КТ лёгких относит-

ся ко второму этапу и проводится при подозрении на заболевание, а не как одинаковый массовый онкоскрининг всем [185].

А вот попытка сдавать CA-125, CA 19—9, раково-эмбриональный антиген (РЭА) и другие циркулирующие онкомаркеры всем здоровым людям обычно создаёт больше вопросов, чем ответов. Национальный институт рака США указывает, что большинство таких маркеров недостаточно чувствительны для раннего выявления и недостаточно специфичны: они могут быть нормальными при раке и повышаться без рака [269].

Очень наглядный пример — CA-125 и трансвагинальное УЗИ для скрининга рака яичников у женщин среднего риска. В систематический анализ USPSTF вошли четыре исследования с 293 587 участницами. Ни один из изученных скрининговых подходов не уменьшил смертность от рака яичников. При этом ложноположительные результаты приводили к операциям у женщин без рака, а часть операций сопровождалась серьёзными осложнениями [270]. Для женщин с подтверждённым высоким наследственным риском, например при патогенных вариантах BRCA1 или BRCA2, тактика другая: консультация онкогенетика и гинеколога-онколога, индивидуальная программа наблюдения и обсуждение профилактических вмешательств, снижающих риск. CA-125 и трансвагинальное УЗИ сами по себе не становятся доказанным способом снизить смертность от рака яичников.

Именно поэтому семейный анамнез нужно собирать не формально. Настораживают рак в необычно молодом возрасте, несколько близких родственников с родственными типами опухолей, несколько первичных опухолей у одного человека, рак молочной железы у мужчины, сочетания рака молочной железы, яичников, поджелудочной железы и простаты, а также семейные случаи рака толстой кишки и эндометрия.

При таких признаках задача меняется: мы уже не ориентируемся только на стандартный календарь скрининга для людей со средним риском, а оцениваем вероятность наследственного опухолевого синдрома. Российские онкологические рекомендации и медико-генетические службы используют семейный анамнез и возраст заболевания для решения вопроса о тестировании BRCA1/2 и других генов [235, 271].

Для наследственного рака молочной железы и яичников патогенные варианты BRCA1, BRCA2 и некоторых других генов могут менять возраст начала и состав наблюдения. Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) включают более раннее и интенсивное наблюдение, в том числе МРТ молочных желёз для части носительниц высокого риска [272].

Синдром Линча — другой пример. Патогенные варианты генов системы репарации ДНК значительно повышают риск колоректального и некоторых других видов рака. В актуальном GeneReviews — справочнике по наследственным

заболеваниям и генетическому консультированию — частота колоноскопии зависит от конкретного гена: для MLH1, MSH2 и EPCAM обычно каждые 1—2 года с молодого возраста, для MSH6 и PMS2 начало может быть позже [273]. Это принципиально другой календарь, чем скрининг человека среднего риска.

Основные принципы наследственного генетического тестирования мы разобрали в главе 9. В онкологии важно дополнительно различать два вида исследований. Наследственный тест ищет варианты ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), которые человек получил от родителей и может передать детям. Опухолевое генетическое исследование ищет изменения в клетках самой опухоли; они могут влиять на выбор лечения, но не обязательно являются наследственными.

Если подозревается наследственный опухолевый синдром и в семье уже есть человек с опухолью, по возможности информативнее начинать генетический поиск с заболевшего родственника. Если у него находят патогенный вариант, другим родственникам можно целенаправленно проверить именно его. Отрицательный результат у здорового человека без предварительно найденного семейного варианта не всегда полностью снимает наследственный риск [235, 271, 272, 273].

Патогенный вариант, вариант неопределённого значения и отрицательный результат — три разные ситуации. Пато-

генный вариант может изменить программу наблюдения и профилактики. Вариант неопределённого значения означает, что его клиническая роль пока не установлена; только на его основании нельзя делать вывод о наследственном синдроме или принимать решение о профилактической операции.

После выявления наследственного риска полезно получить не просто распечатку генов, а письменный план: какой специалист ведёт наблюдение, какие органы и с какого возраста проверяют, каким родственникам имеет смысл предложить консультацию, когда пересматривается трактовка результата. При варианте неопределённого значения план строят по личной и семейной истории, пока значение варианта не уточнено [271, 272, 273].

Гастроскопия и колоноскопия: кому, зачем и как интерпретировать результат

Эндоскопия особенно интересна с превентивной точки зрения: она позволяет не только увидеть раннюю опухоль, но и обнаружить состояния, из которых рак развивается чаще.

Для колоректального рака есть несколько доказанных вариантов скрининга. Американское онкологическое общество в обновлении 2026 года сохраняет начало регулярного скрининга среднего риска с 45 лет. Среди вариантов — ежегодный иммунохимический тест кала, колоноскопия и комбинированные анализы кала, которые одновременно ищут скрытую кровь и несколько молекулярных признаков, свя-

занных с опухолевыми или предопухолевыми клетками. Положительный результат любого неколоноскопического теста должен завершаться своевременной колоноскопией [274].

В России программа начинается раньше: иммунохимическое исследование кала предусмотрено с 40 лет, а при положительном результате или других показаниях человек направляется на второй этап, где решается вопрос о ректороманоскопии и колоноскопии [185].

Положительный результат иммунохимического теста кала на скрытую кровь (FIT) ещё не означает рак. Он показывает наличие человеческого гемоглобина в кале выше порога теста. Источником может быть опухоль, полип и другие состояния. Его задача — определить, кому нужна колоноскопия.

Колоноскопия позволяет одновременно осмотреть слизистую и удалить большинство обнаруженных аденоматозных полипов. После удаления учитывают количество и размер полипов, результаты гистологии — строение и наличие дисплазии — и полноту удаления. От этих данных зависит дальнейший интервал наблюдения. Поэтому фраза «колоноскопия нормальная или плохая» слишком груба — важен конкретный протокол и заключение морфолога.

Нормальная колоноскопия информативна, если кишечник достаточно хорошо подготовлен, осмотр завершён и качество описано в протоколе. При среднем риске и качественном отрицательном исследовании один из стандартных интервалов скрининга — десять лет. Плохая подготовка,

неполный осмотр, семейный риск или удалённый полип меняют ситуацию. Поэтому срок следующей процедуры берут из заключения с учётом гистологии, а не автоматически отсчитывают десять лет от любого посещения эндоскописта [274].

Для желудка стратегия отличается. В российской диспансеризации эзофагогастродуоденоскопия предусмотрена в 45 лет как скрининг пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [185].

Международные рекомендации сильнее учитывают географический и индивидуальный риск. Европейское руководство MAPS III 2025 предлагает популяционный эндоскопический скрининг прежде всего в регионах высокого риска рака желудка и индивидуальную стратификацию при первой гастроскопии. При распространённой атрофии или кишечной метаплазии наблюдение может проводиться примерно раз в три года; при небольших изменениях только в антральном отделе и отсутствии дополнительных факторов регулярное наблюдение часто не требуется [275].

Отдельная превентивная мишень — Helicobacter pylori. Это не просто причина гастрита, а установленный фактор риска рака желудка. В метаанализ 2025 года вошли 11 рандомизированных и 13 наблюдательных исследований. В восьми рандомизированных исследованиях у инфицированных H. pylori людей без исходной опухоли эрадикация снизила относительный риск последующего рака желудка примерно

на 36%; в пяти исследованиях смертность от рака желудка была ниже примерно на 22% [276].

Поэтому гастроскопия даёт нам не только ответ «есть опухоль или нет». Она может показать атрофию, кишечную метаплазию, дисплазию, язву и другие изменения. Биопсия позволяет оценить морфологию, а обнаружение H. pylori открывает возможность убрать один из причинных факторов. Именно здесь ранняя диагностика становится частью профилактики.

В заключении гастроскопии важно различать описание поверхности и результат биопсии. Атрофия означает утрату нормальных желёз; кишечная метаплазия — замену желудочного эпителия кишечным; дисплазия — изменения клеток с иным уровнем онкологического риска. Это не взаимозаменяемые слова и не готовый диагноз «рак». Для наблюдения важны распространённость изменений, качество осмотра, гистология и семейная история. Если лечили H. pylori, необходимо проверить устранение инфекции: через четыре недели или позже после завершения лечения проводят 13C-уреазный дыхательный тест или исследование антигена H. pylori в кале. Чтобы снизить риск ложноотрицательного результата, ингибиторы протонной помпы обычно отменяют за две недели до теста, препараты висмута и антибиотики — за четыре недели. Исчезновение боли не заменяет такую проверку [275, 276].

МРТ-онкопоиск и другие методы визуализации: возмож-

ности, ограничения и случайные находки

Идея МРТ всего тела понятна: обследовать человека без ионизирующего излучения и попробовать увидеть скрытую опухоль до симптомов. В частной превентивной медицине такие программы уже активно предлагаются.

Для человека без симптомов и без высокого риска доказательная база пока ограничена. Американский колледж радиологии указывает, что данных недостаточно, чтобы рекомендовать МРТ всего тела как массовый скрининг у людей без симптомов, факторов риска и отягощённого семейного анамнеза. Основная проблема — не сама МРТ, а большое количество неспецифических находок, после которых начинаются дополнительные исследования и иногда инвазивные процедуры [277].

В систематическом обзоре и метаанализе 2026 года объединили 10 исследований с 9024 бессимптомными участниками. Подтверждённый рак обнаружили примерно у 1,57%. Но авторы отметили частые случайные находки, отсутствие стандартизированного протокола, умеренный или серьёзный риск систематической ошибки во многих исследованиях и отсутствие данных о том, снижает ли такой подход смертность или улучшает долгосрочные исходы [278].

Это не делает МРТ всего тела бесполезной технологией. Она уже имеет совершенно другое значение у людей с очень высоким наследственным риском. Например, при синдроме Ли-Фраумени с патогенным вариантом TP53 ежегодная

МРТ всего тела входит в программы наблюдения во многих международных рекомендациях [279].

Один и тот же метод поэтому может быть разумным для человека с высоким наследственным онкологическим риском и недостаточно обоснованным как ежегодный скрининг человека среднего риска. В превентивной медицине именно исходный риск определяет ценность находки.

Случайная находка — не редкость. Киста, узел, небольшое образование в печени, почке, щитовидной железе или другом органе часто оказывается доброкачественным. Но после обнаружения нужно решить, можно ли оставить находку без действий, нужен ли контроль через определённый срок или требуется прицельное исследование. Поэтому до широкого скрининга полезно понимать не только то, что мы можем увидеть, но и кто будет разбирать каждый найденный результат.

Практически есть три маршрута: находка с достоверно доброкачественными признаками не требует бесконечного контроля; неопределённая находка требует прицельного уточнения или заданного срока наблюдения; подозрительная — ускоренного обследования профильным специалистом. Выбор зависит от органа и характеристик образования. Отсутствие находок на обзорной МРТ также не отменяет скрининг слизистой кишечника, шейки матки и другие программы: разные методы видят разные виды изменений [277, 280].

Компьютерная томография решает другие задачи и связа-

на с ионизирующим излучением. Это не делает КТ плохим методом: низкодозная КТ снижает смертность от рака лёгкого в правильно выбранной группе курильщиков. Но делать КТ всего тела без клинической задачи — уже другой баланс пользы и вреда.

Появляется и ещё одно направление — тесты раннего выявления нескольких видов рака по крови, MCED/MCD. Они ищут признаки сразу нескольких опухолей, например фрагменты и эпигенетические метки опухолевой ДНК. На октябрь 2026 года такие тесты уже коммерчески доступны в США как лабораторно разработанные, но FDA ещё не одобрило ни один как массовый скрининговый тест. Американское онкологическое общество подчёркивает, что они не заменяют маммографию, скрининг шейки матки, кишечника и лёгких [280].

Для интегративной превентивной медицины эти технологии очень интересны, потому что пытаются закрыть главную проблему: для большинства опухолей у бессимптомного человека до сих пор нет доказанного скрининга. Но ключевой результат будущих исследований — не только сколько опухолей тест обнаружит, а уменьшит ли такая программа число поздних стадий и смертность при приемлемом количестве ложных тревог и ненужных вмешательств.

Индивидуальный календарь обследований и действия после результата

Индивидуальный календарь начинается не со списка всех

возможных исследований, а с нескольких слоёв риска.

Первый слой — возраст и пол: какие профилактические исследования рекомендованы человеку среднего риска в его стране. Второй — семейная история и наследственность. Третий — собственные факторы риска: курение, давление, липиды, диабет, ожирение, инфекции, гормональные и репродуктивные факторы, профессиональные воздействия. Четвёртый — уже найденные изменения: полип, кишечная метаплазия, атипическая гиперплазия, атеросклеротическая бляшка, повышенный САС, патогенный генетический вариант. Пятый — общее состояние и способность получить пользу от последующего лечения.

Каркас календаря: отправная точка для обсуждения

Молочная железа; российская диспансеризация

Ориентир программы: Маммография в 40—75 лет раз в два года [185, 281].

Что меняет следующий шаг: Симптом или находка требует диагностического маршрута; наследственный риск — отдельной программы.

Шейка матки; российская диспансеризация

Ориентир программы: Цитология в 18—64 года раз в три года [185, 281].

Что меняет следующий шаг: Положительный результат, прежние изменения или особый риск меняют алгоритм. ВПЧ-скрининг имеет собственные интервалы [267].

Кишечник; российская диспансеризация

Ориентир программы: Иммунохимический кал на скрытую кровь: 40—64 года раз в два года, 65—75 лет ежегодно [185, 281].

Что меняет следующий шаг: Положительный тест требует колоноскопии; не заменяется повторным отрицательным анализом.

Предстательная железа; российская диспансеризация

Ориентир программы: ПСА в 45, 50, 55, 60 и 64 года [185, 281].

Что меняет следующий шаг: Повышение ПСА не равно раку; дальнейшие действия определяет уролог.

Желудок; российская диспансеризация

Ориентир программы: Эзофагогастродуоденоскопия в 45 лет [185, 281].

Что меняет следующий шаг: Дальнейшие сроки зависят от симптомов, гистологии, H. pylori и семейного риска.

Лёгкие; пример программы ACS

Ориентир программы: Ежегодная низкодозная КТ в 50—80 лет при стаже ≥20 пачка-лет у курящих сейчас или ранее [268].

Что меняет следующий шаг: Учитывают возможность и готовность дальнейшего лечения; российский маршрут отличается.

Личный контроль уже найденного изменения

Ориентир программы: Дата определяется диагнозом и ка-

чеством предыдущего обследования

Что меняет следующий шаг: Внести точный срок, основание, ответственного специалиста и действие при симптомах.

После каждого исследования должен быть заранее понятен следующий шаг. Положительный FIT → колоноскопия. Изменение на маммограмме → диагностическая визуализация и при необходимости биопсия. Высокий CAC → пересмотр сердечно-сосудистого риска и интенсивности профилактики. Выраженная атрофия желудка → программа наблюдения и работа с H. pylori. Патогенный BRCA-вариант → специализированный генетический и онкологический маршрут.

Календарь нужно обновлять. Появился новый диагноз в семье — меняется семейный риск. Удалён полип — меняется частота колоноскопии. Человек бросил курить — часть рисков постепенно уменьшается, но история курения остаётся важной для решения о скрининге лёгких. Появился новый симптом — плановый скрининг уступает место диагностике.

Возьмём условный пример человека без симптомов, который раньше выполнял обычную возрастную программу. После удаления полипа в его календаре появляется отдельная дата по результату гистологии. Позднее у родственника выявляют наследственный опухолевый синдром — возникает новая задача для генетической консультации. Возраст не изменил календарь так сильно, как новые сведения. Поэтому

полезно хранить основания каждого срока, а не только напоминание «пройти чекап в январе».

Превентивный подход не заканчивается ранним обнаружением. Иногда самый сильный результат — устранить причину до болезни: лечить H. pylori, прекращать курение, контролировать давление и липиды, вакцинироваться против ВПЧ и гепатита B, снижать избыточную массу тела, сохранять физическую активность. Скрининг показывает, где мы находимся. Профилактика меняет дальнейший маршрут.

После трёх глав этой части у нас складывается одна система. Глава 8 отвечает, как обследовать текущее состояние. Глава 9 — что могут добавить специальные модели, генетика и функциональные тесты. Глава 10 — какие заболевания и риски важно искать вовремя. Дальше мы переходим к повседневной основе качественного долголетия: питанию, ограничению питания, движению, сну, стрессу и среде.

Что важно вынести из этой главы

Скрининг, диагностика симптомов и наблюдение уже известного заболевания — разные задачи и требуют разных обследований.

Раннее обнаружение полезно только тогда, когда оно действительно меняет исход или дальнейшую тактику, а не просто переносит дату постановки диагноза.

У любого скрининга есть не только польза, но и цена: ложноположительные результаты, случайные находки, гипердиагностика и ненужные вмешательства.

Календарь обследований должен учитывать возраст, пол, семейный риск, уже имеющиеся заболевания и результаты предыдущих исследований.

Часть IV. Повседневная основа качественного долголетия

Глава 11. Питание, которое можно поддерживать годами

В предыдущей части мы разобрали, как оценивать состояние организма, находить риски и вовремя выявлять заболевания. Теперь переходим к тому, что мы делаем каждый день и как это меняет направление нашей кривой старения.

Питание влияет на массу тела, количество мышц, углеводный и липидный обмен, сосуды, гормональный фон, воспалительные процессы и способность организма восстанавливаться. Эти изменения накапливаются годами. Поэтому рацион может помочь дольше сохранять функции, уменьшать метаболические риски и делать дальнейшее снижение нашей кривой более пологим.

Вокруг питания существует огромное количество крайностей. Полностью убрать углеводы. Есть только растительную пищу. Есть преимущественно мясо. Исключить молочные продукты или глютен без установленной причины. Сильно ограничивать белок, пытаясь уменьшить активность mTOR. Или, наоборот, считать, что чем больше белка, тем быстрее будут расти мышцы.

Нам нужен рацион, который можно поддерживать годами и который обеспечивает организм энергией, белком, жирами, углеводами, клетчаткой, витаминами, минералами и во-

дой. ВОЗ выделяет четыре базовых принципа здорового питания: достаточность, баланс, умеренность и разнообразие [282].

Энергия, белок, жиры, углеводы, клетчатка и вода

Организм расходует энергию постоянно. Она нужна для работы мозга, сердца, печени, почек, поддержания температуры, дыхания, пищеварения и других процессов. К этому добавляется вся физическая активность — ходьба, домашние дела, физическая работа, тренировки и профессиональный спорт.

Длительный избыток энергии возникает, когда на протяжении недель, месяцев и лет человек регулярно получает с пищей больше энергии, чем расходует. Излишек постепенно запасается преимущественно в жировой ткани. Увеличивается количество подкожного и висцерального жира, растёт риск инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, жировой болезни печени, гипертонии и других метаболических нарушений.

Длительный выраженный дефицит энергии — другая проблема. При недостаточном питании организм теряет не только жировую, но и мышечную ткань. Чем старше человек, тем важнее не худеть за счёт мышц.

Пищевые привычки начинаются в семье

Генетика имеет значение, но очень многое передаётся из поколения в поколение не через ДНК, а через пищевые привычки.

Если в семье принято есть огромными порциями, постоянно покупать сладости, держать дома лимонады, есть без чувства голода, награждать ребёнка едой и считать нормальным несколько раз в день перекусывать сладким, ребёнок с детства воспринимает это как обычное питание.

Потом мы видим целые семьи с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, гипертонией и другими метаболическими нарушениями. И очень легко сказать: «У нас такая генетика». Наследственный риск действительно существует, но ребёнок получает от родителей ещё и кухню, размеры порций, отношение к сладкому, привычку двигаться или не двигаться и представление о том, сколько еды вообще считается нормальным.

Есть очень показательные исторические данные из Нидерландов. Исследователи изучили архивы Амстердама и Утрехта за 1940—1950 годы. В последние годы Второй мировой войны, когда доступность пищи резко снизилась, значительно уменьшилось и число новых случаев сахарного диабета 2 типа. После восстановления питания заболеваемость снова выросла [283]. Это наблюдение хорошо показывает, насколько сильно постоянный избыток питания способен влиять на метаболические заболевания.

Иногда первое, что действительно нужно сделать человеку, — просто начать есть меньше.

Особенно тревожно видеть всё больше детей и подростков с выраженным ожирением. Для мальчиков это не толь-

ко вопрос внешности. Ожирение способно подавлять нормальную работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и снижать выработку тестостерона; поэтому в исследованиях у мальчиков и юношей ожирение связано с более низким уровнем тестостерона и нарушениями нормального полового и метаболического развития [12, 14].

Я вижу и ещё одну сторону этой проблемы: среди подростков и молодых мужчин всё чаще встречаются выраженное ожирение, гиподинамия, низкая энергия и безынициативность. У части из них снижение тестостерона становится ещё одним звеном общей картины и может сопровождаться снижением либидо, энергии и мотивации. Мне кажется, что вместе с ухудшением физического и метаболического здоровья меняется и то, что традиционно воспринималось как мужская инициатива и мужественность. Это моё авторское наблюдение.

Пищевые привычки формируют ту точку, из которой ребёнок войдёт во взрослую жизнь. Именно поэтому я считаю, что основы питания, движения, сна и профилактики нужно преподавать детям в школе, а иногда не меньше в этом нуждаются и родители.

Белок

Белок нужен не только мышцам. Из аминокислот образуются ферменты, антитела, транспортные и структурные белки, в том числе белки кожи и соединительной ткани. Белки организма постоянно синтезируются и разрушаются.

Для здорового взрослого Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов использует референсное потребление около 0,83 г белка на килограмм массы тела в сутки [284]. С возрастом потребность меняется. Экспертная группа PROT-AGE предлагает для большинства людей старше 65 лет около 1,0—1,2 г/кг/сут, а при заболеваниях, восстановлении и риске потери мышц потребность может быть выше [285]. Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) также рекомендует пожилым людям не менее 1 г/кг/сут с индивидуальной коррекцией [286].

Для людей, которые тренируются и хотят сохранить или увеличить мышечную массу, важны два разных вопроса: сколько белка получено за сутки и сколько белка приходится на отдельные приёмы пищи.

Раньше часто говорили, что организм способен использовать для мышц только 20—30 или 30—40 г белка за один приём, а всё остальное практически пропадает. Это слишком упрощённо.

У людей старшего возраста для выраженной стимуляции синтеза мышечного белка часто используют ориентир около 0,4 г качественного белка на килограмм массы тела за один основной приём и примерно 2,5—3 г лейцина в таком приёме [287]. Для человека массой 70 кг это около 28 г белка. При похудении, тренировках, высокой мышечной нагрузке или выраженной анаболической резистентности — сниженном ответе мышц на белковое питание и нагрузку — прак-

тическая порция может быть больше.

У этой реакции нет жёсткого потолка, после которого дополнительный белок перестаёт использоваться. В эксперименте после силовой тренировки сравнили 25 и 100 г белка. Сто граммов дали более выраженный и более длительный анаболический ответ: синтез белка оставался повышенным более 12 часов, а аминокислоты включались не только в миофибриллярные (сократительные) белки, но и в другие белковые структуры организма [290]. Это не означает, что всем нужно съедать по 100 г белка за один раз. Это означает другое: большая порция не превращается автоматически в бесполезный избыток.

Распределение всё равно имеет практический смысл. Если утром человек практически не получает белка, в обед получает 10 г, а вечером съедает 80—100 г, большую часть дня мышцы не получают выраженного пищевого аминокислотного сигнала. Если достаточное количество белка поступает несколько раз в течение дня, условия для синтеза мышечного белка создаются несколько раз. Особенно это важно с возрастом и при тренировках.

Лейцин — незаменимая аминокислота. Она участвует в активации комплекса mTORC1 и помогает запускать синтез мышечного белка. Здесь важно различать минимальную физиологическую потребность и количество, которое используют для выраженного мышечного ответа. ВОЗ оценивает минимальную потребность взрослого примерно в 39 мг лейци-

на на килограмм массы тела в сутки [288]. В исследовании людей старше 60 лет расчётная потребность оказалась примерно вдвое выше — около 78—81 мг/кг/сут [289]. Для человека массой 70 кг это примерно 5,5 г в сутки. Но для сохранения и набора мышц на практике часто ориентируются примерно на 2,5—3 г лейцина в каждом из трёх основных белковых приёмов пищи — около 7,5—9 г в сутки преимущественно из полноценной пищи [287].

При этом лейцин не заменяет остальные незаменимые аминокислоты. Он помогает запустить сигнал, но для построения нового белка организму нужен полный набор аминокислот.

Животные белки в среднем дают полный набор незаменимых аминокислот в удобных пропорциях. Растительный белок тоже усваивается и может полностью обеспечивать потребность при достаточном количестве и разнообразии источников. В метаанализе рандомизированных исследований 2025 года животный белок имел небольшое преимущество по изменению мышечной массы по сравнению с частью растительных источников, но значимых различий по силе и физической функции не обнаружили; соя по мышечной массе существенно не отличалась от молочного белка [291].

Если функция почек снижена, количество белка нельзя выбирать только по спортивным рекомендациям. Сначала оценивают наличие хронической болезни почек, расчётную скорость клубочковой фильтрации, альбуминурию, диализ,

нутритивное состояние и риск саркопении. При хронической болезни почек без диализа в некоторых ситуациях белок ограничивают. После начала диализа потребность, наоборот, возрастает из-за дополнительных потерь аминокислот и белка. У пожилого человека с болезнью почек и саркопенией приходится одновременно защищать почки и не допустить дальнейшей потери мышц.

Как быстро перевариваются разные белковые продукты

Рыба, птица и красное мясо действительно перевариваются с разной скоростью. В бытовых рекомендациях часто приводят ориентиры: рыба — примерно 1,5—2 часа, птица — около 2—4 часов, красное мясо — около 4—6 часов, а большая жирная порция может задерживаться дольше. Иногда для говядины называют около 8 часов. Эти значения нужно понимать как приблизительные, а не как точный таймер.

Скорость опорожнения желудка зависит от количества жира, размера порции, способа приготовления, измельчения и продуктов, съеденных вместе. Опорожнение желудка и полное переваривание белка с последующим всасыванием аминокислот в кишечнике — разные процессы. В эксперименте у людей половина мелко измельчённых частиц печени размером 0,25 мм покидала желудок примерно за 70 минут, а крупных кусочков размером 10 мм — примерно за 117 минут [292].

Для мышц прежде всего важны количество белка, его аминокислотный состав, содержание лейцина, общая усвоя-

емость и суточное поступление.

Жиры

Жиры нужны для клеточных мембран, синтеза сигнальных молекул, всасывания жирорастворимых витаминов и как источник энергии.

Насыщенные жиры содержатся, например, в жирном мясе, сливочном масле, части молочных продуктов, кокосовом и пальмовом масле. Мононенасыщенных жирных кислот много в оливковом масле и орехах. Полиненасыщенные жирные кислоты содержатся в рыбе, орехах, семенах и растительных маслах.

ВОЗ рекомендует, чтобы основная часть пищевых жиров приходилась на ненасыщенные жиры, насыщенные составляли менее 10% общей энергии, а промышленные трансжиры были максимально ограничены [282]. Важно и то, чем мы заменяем насыщенные жиры: ненасыщенными жирами и цельными продуктами или сахаром и белой выпечкой.

Омега-3 — семейство полиненасыщенных жирных кислот. В растениях основной формой является альфа-линоленовая кислота, а в жирной морской рыбе — эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Организм способен частично превращать растительную форму в длинноцепочечные, но эффективность этого превращения ограничена.

Углеводы

Углеводы содержатся в очень разных продуктах. Поэтому при оценке рациона важны степень переработки продукта,

содержание клетчатки, размер порции и влияние еды на уровень глюкозы.

Сладкий напиток быстро даёт большое количество сахара практически без насыщения. Бобовые одновременно содержат крахмал, белок и много клетчатки. Овощи содержат сравнительно мало доступных углеводов и много воды и клетчатки.

Гликемический индекс сравнивает повышение глюкозы крови после продукта с ответом на глюкозу при одинаковом количестве усвояемых углеводов. Гликемическая нагрузка учитывает ещё и количество углеводов в реальной порции.

На реакцию конкретного человека влияют размер порции, состав блюда, физическая активность, сон и чувствительность к инсулину. ВОЗ рекомендует получать основную часть углеводов из цельных злаков, овощей, фруктов и бобовых [282].

Клетчатка

Пищевые волокна — компоненты растительной пищи, которые полностью или частично не расщепляются пищеварительными ферментами человека и поступают в толстую кишку.

Часть пищевых волокон удерживает воду и увеличивает объём кишечного содержимого. Часть ферментируют кишечные бактерии с образованием короткоцепочечных жирных кислот.

Основные источники — овощи, фрукты, ягоды, бобовые,

цельные злаки, орехи и семена. ВОЗ рекомендует взрослым не менее 25 г естественно присутствующей клетчатки в сутки [282].

Вода

Жидкость поступает в организм с водой, другими напитками и пищей.

Универсального для всех правила «обязательно выпивать два литра чистой воды в сутки» нет. Потребность зависит от массы тела, физической активности, температуры окружающей среды, питания, беременности, заболеваний, работы почек и потерь жидкости.

Во время интенсивных тренировок, профессионального спорта, работы в жаре и значительного потоотделения потребность увеличивается. При некоторых заболеваниях сердца и почек объём жидкости, наоборот, может требовать контроля.

Средиземноморская, преимущественно растительная и другие пищевые модели

В исследованиях питания полезно смотреть не только на отдельные продукты, но и на пищевую модель — то, как человек питается в целом.

Самая изученная из таких моделей — средиземноморская. В ней много овощей, фруктов, бобовых, орехов, цельных злаков и оливкового масла; регулярно присутствует рыба, а красное и переработанное мясо, сладости и значительная часть ультрапереработанных продуктов занимают мень-

шую долю.

В исследовании PREDIMED 7447 мужчин и женщин 55—80 лет с высоким сердечно-сосудистым риском распределили между средиземноморским рационом с дополнительным оливковым маслом, средиземноморским рационом с орехами и контрольной программой. За медиану наблюдения 4,8 года основные сердечно-сосудистые события — инфаркт, инсульт или смерть от сердечно-сосудистой причины — реже происходили в двух средиземноморских группах [293].

В подисследовании PREDIMED-Reus наблюдали 418 участников без диабета. За четыре года диабет 2 типа реже развивался в группах средиземноморского питания, хотя программа не ставила целью похудение [294].

DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension — модель питания, созданная для снижения артериального давления. В классическом контролируемом исследовании 459 взрослых рацион, богатый овощами, фруктами и нежирными молочными продуктами и содержащий меньше насыщенного жира, снизил давление по сравнению с контрольным рационом даже при сохранении массы тела и одинаковом количестве натрия [295].

Преимущественно растительный рацион не обязательно означает полное исключение животной пищи. Значение имеет качество продуктов. В метаанализе 25 проспективных исследований 2025 года более высокий показатель здорового растительного питания был связан с меньшей общей смерт-

ностью, тогда как рацион, построенный преимущественно на рафинированных растительных продуктах, — с большей [296].

Скандинавская модель использует другие привычные продукты — ягоды, капустные и корнеплоды, рожь, овёс, бобовые, рыбу и рапсовое масло. Метаанализ когорт и рандомизированных исследований выявил небольшие благоприятные изменения сердечно-сосудистого и метаболического риска [297]. Здоровое питание не требует продуктов одной конкретной страны.

По когнитивному здоровью значительная часть данных пока наблюдательная. Метаанализ 2025 года связал более высокую приверженность средиземноморской модели с меньшим риском когнитивных нарушений, деменции и болезни Альцгеймера [298].

Если сравнить эти модели между собой, снова повторяются одни и те же элементы: больше цельной растительной пищи, бобовых, овощей, фруктов, орехов и семян; преимущество ненасыщенных жиров; меньше сладких напитков, переработанного мяса и ультрапереработанной еды. Поэтому здесь не нужен конкурс диет. Нужны общие принципы, которые человек способен встроить в свою жизнь.

Питание долгожителей: наблюдения и проверяемые выводы

Когда говорят о питании долгожителей, почти всегда появляются голубые зоны — территории с необычно высокой

долей людей, доживающих до очень старшего возраста.

К классическим голубым зонам относят Окинаву в Японии, отдельные районы Сардинии, Икарию в Греции и Никою в Коста-Рике [299]. Эти популяции интересны как естественные наблюдения, но питание там существует вместе с физической активностью, массой тела, частотой курения, социальной средой, медицинской помощью и другими факторами.

Окинава — хороший пример. Традиционный рацион старших поколений содержал много сладкого картофеля и других корнеплодов, зелёных и жёлтых овощей, соевых продуктов и умеренное количество рыбы и мяса [300]. Он был сравнительно низкокалорийным и сильно отличался от современной западной модели питания.

На Никое в исследовании 2024 года сравнивали столетних жителей с их детьми и внуками. У столетних было меньше избыточной массы тела и центрального ожирения и более разнообразное питание [301].

Сардиния и Икария ближе к средиземноморской традиции, но и между ними нет одного одинакового меню. Поэтому единой диеты голубых зон не существует.

Что повторяется чаще: преимущественно цельные продукты, много растительной пищи и бобовых, сравнительно небольшое количество ультрапереработанной еды, отсутствие постоянного энергетического избытка и много повседневного движения. Именно эти элементы разумнее перено-

сить в современную жизнь, а не копировать конкретный завтрак одного столетнего человека.

Овощи, зелень, бобовые, орехи, ягоды и другие группы продуктов

В обзоре 2025 года, объединившем 41 метаанализ, более высокое потребление орехов, цельных злаков, фруктов, овощей и рыбы было связано с меньшей общей смертностью. Для бобовых также наблюдались благоприятные ассоциации. Более высокое потребление красного и особенно переработанного мяса и сладких напитков связывалось с большей смертностью [302].

Овощи и зелень дают клетчатку, калий, фолаты, каротиноиды, витамин С и множество фитохимических соединений. ВОЗ использует ориентир не менее 400 г овощей и фруктов в сутки для людей старше десяти лет [282].

Ягоды интересны высоким содержанием антоцианов и других полифенолов. Свежие ягоды не обязательны круглый год: замороженные сохраняют значительную часть пищевой ценности.

Бобовые одновременно дают белок, крахмал, клетчатку, калий и магний. Это чечевица, фасоль, нут, горох, соя. Для человека, который уменьшает количество мяса, они становятся особенно важным источником белка.

Орехи и семена дают ненасыщенные жирные кислоты, белок, клетчатку и минералы. У них высокая энергетическая плотность, поэтому важен размер порции. В PREDIMED од-

на из изученных средиземноморских моделей включала 30 г смеси орехов ежедневно [293].

Цельные злаки сохраняют отруби и зародыш зерна, поэтому содержат больше клетчатки и ряда микронутриентов, чем рафинированные.

Фрукты содержат сахар, но цельный фрукт и сладкий напиток действуют по-разному. В цельном фрукте сахар поступает вместе с клетчаткой, водой и пищевой структурой. Сок позволяет намного быстрее получить сахар из нескольких плодов.

Рыба даёт белок, а жирные морские виды — длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты. Яйца — полноценный белок, холин, витамины и другие питательные вещества.

С мясом важно разделять категории. Рыба, птица, необработанное красное мясо, колбаса и бекон — не одно и то же. Наиболее устойчивые неблагоприятные ассоциации обнаруживаются для переработанного мяса [302].

Ферментированные продукты — йогурт, кефир, некоторые сыры, квашеные овощи и многие традиционные продукты разных стран. В небольшом рандомизированном исследовании Стэнфордского университета рацион с повышенным количеством ферментированных продуктов сопровождался увеличением разнообразия микробиоты и снижением ряда воспалительных показателей. Исследование завершили 36 взрослых, по 18 в группе ферментированных продуктов и в группе повышенного потребления клетчатки. За десять

недель увеличения и поддержания потребления ферментированных продуктов снизились 19 из 93 измеренных иммунных белков крови, включая интерлейкин-6 — сигнальный белок, участвующий в воспалительных реакциях [303].

Молочные продукты дают белок и кальций; кисломолочные дополнительно отличаются процессом ферментации. Их переносимость индивидуальна, и непереносимость лактозы не всегда означает необходимость исключить абсолютно все молочные продукты.

Специи и травы дают полифенолы и другие биологически активные вещества. При этом пищевая порция специи и концентрированный экстракт в добавке — разные дозы.

Отдельно интересны пищевые нитраты. Листовая зелень и свёкла содержат нитраты, из которых через последовательность превращений может образовываться оксид азота, участвующий в регуляции сосудистого тонуса. Метаанализ 75 рандомизированных исследований 2025 года показал небольшое снижение артериального давления и улучшение показателей сосудистой функции: уменьшение скорости пульсовой волны, по которой оценивают жёсткость артерий, и усиление расширения артерии в ответ на увеличение кровотока. Последний показатель отражает работу эндотелия — внутреннего слоя сосудистой стенки. В анализ вошли 1823 участника; изучали как ответ после однократного приёма, так и курсы продолжительностью до 91 дня [304].

Ксеногормезис — гипотеза о том, что животные могут ре-

агировать на молекулы, которые растение производит при стрессе, и использовать их как сигналы изменения среды. Её обсуждали, в частности, Джозеф Баур и Дэвид Синклер [305]. Идея интересная, но пока она не объясняет всю доказанную пользу растительной пищи.

Ещё одно исследовательское направление — микроРНК пищи. МикроРНК — небольшие молекулы РНК, способные регулировать активность генов. В исследовании 2024 года растительные микроРНК обнаруживали в пищевых продуктах и после их употребления — в содержимом кишечника и кале, но не в сыворотке крови [306]. Пока данных недостаточно, чтобы говорить о системном управлении человеческими генами микроРНК из обычной пищи.

Напитки, соль, алкоголь, способы приготовления и степень переработки

Кофе и чай

Кофе — один из наиболее изученных напитков. Зонтичный обзор более двухсот метаанализов показал, что умеренное употребление кофе чаще ассоциировалось с благоприятными, чем с неблагоприятными исходами; для ряда показателей самые низкие риски наблюдались около трёх-четырёх чашек в сутки [307]. Переносимость кофеина при этом различается: если кофе ухудшает сон, вызывает сердцебиение или усиливает тревогу, количество нужно уменьшать.

Чай также даёт полифенолы и может быть обычной частью рациона. Значение имеет то, что человек добавляет в напи-

ток: сахар, сиропы, сливки и другие калорийные добавки.

Сладкие напитки

Лимонад, кола, сладкий холодный чай, энергетические и сокосодержащие напитки легко воспринимаются как просто питьё. Но человек может выпить несколько сотен килокалорий и почти не почувствовать насыщения.

Жидкий сахар компенсируется последующим уменьшением еды хуже, чем энергия из многих твёрдых продуктов. В контролируемом исследовании обязательное употребление сахаросодержащих напитков приводило к более высокому общему потреблению энергии по сравнению с напитками без сахара [308].

Есть и ещё один механизм. После большой порции быстро усваиваемого сахара глюкоза крови быстро повышается, в ответ повышается инсулин, затем глюкоза снижается. После такого подъёма и снижения у части людей голод возвращается раньше, и они могут съесть больше в следующий приём пищи. В эксперименте с высокогликемической моделью питания женщины с избыточной массой тела через несколько часов действительно сообщали о более выраженном голоде [309].

Особенно это касается детей. Когда дома постоянно есть кола, фанта, сладкие соки и другие лимонады, ребёнок с раннего возраста воспринимает сладкий напиток как обычную часть питания. Это снова возвращает нас к пищевым привычкам семьи.

Напитки с сахарозаменителями

Есть напитки, в которых сахар заменён некалорийными или очень низкокалорийными подсластителями — аспартамом, сукралозой, ацесульфамом калия, сахарином, стевиоловыми гликозидами и другими.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «Литрес».

Прочитайте эту книгу целиком, купив полную легальную версию на Литрес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.