

УДК 616-02

# Гормезис физических нагрузок и умеренного питания: здоровье и долголетие

Пальцын А.А.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» 125315, Москва, ул. Балтийская, 8<sup>2</sup> — Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская Академия последипломного образования, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Гормезис — благоприятное действие на здоровье малой дозы фактора, вызывающего в большей дозе повреждение. Это один из способов эволюции живой природы. Механизмы действия на здоровье физических нагрузок и умеренного питания во многом, хотя и не во всем, похожи. Расходование продуктов промежуточного метаболизма физической работой или недостаток этих продуктов в скудной пище одинаково создают отрицательный энергетический баланс, окислительный стресс. В зависимости от количественного выражения биологическое значение окислительного стресса изменяется от нормального необходимого для жизни уровня через уровень, в различной степени повреждающий клетку, и до уровня апоптоза и некроза. Окислительный стресс — непосредственная причина повреждения и гибели клеток при многих распространенных болезнях: атеросклерозе, гипертонической болезни, диабете, раке, ожирении, остеопорозе, депрессии, нейродегенеративных болезнях, деменции, саркопении. Миллионы лет эволюции движение и желание поесть развивались комплексно, поскольку голод — главная причина, заставляющая двигаться животных. Великолепное развитие живой природы доказывает, что к некоторому уровню окислительного стресса, развивающегося при движении и недостатке пищи, организмы приспособляются. Более того, приспособление осуществляется по замечательному эволюционному принципу гормезиса: повторяющиеся воздействия повышают устойчивость организма и позволяют в дальнейшем переносить без вреда воздействия большей интенсивности. Поэтому физические нагрузки и ограничение в еде есть естественный, сформированный эволюционным отбором, прием профилактики и лечения указанных болезней. Он заслуживает дальнейшего изучения и использования.

**Ключевые слова:** гормезис; окислительный стресс; физические нагрузки; умеренное питание.

**Для цитирования:** Пальцын А.А. Гормезис физических нагрузок и умеренного питания: здоровье и долголетие. Патогенез. 2017; 15(1): 11–18.

**Для корреспонденции:** Пальцын Александр Александрович, д.б.н., профессор, гл. научн. сотр. Института общей патологии и патофизиологии РАН, Москва, Россия, e-mail: lrrp@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.01.2017

## *Hormesis of exercise and calorie restriction: health and longevity*

Paltsyn A.A.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> — FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, ul. Baltijskaya, 125315, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> — Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow 125315, Russia

*Hormesis is a favorable action on health of a small dose of the factor causing damage in a bigger dose. This is one of the manners of the evolution of nature. Mechanisms of action of physical activities and calorie restriction on health are similar in many respects, though not in everything. The expenditure of intermediate metabolism products by physical work or by a lack of these products in poor food is equally create a negative energy balance, an oxidative stress. Depending on quantitative magnitude, the biological meaning of an oxidative stress changes from the normal level, necessary for life, through the level which damages cells in various degrees and to the level of apoptosis and necrosis. Oxidative stress is the immediate cause of cell damage and death in many widespread diseases: atherosclerosis, idiopathic hypertension, diabetes, cancer, obesity, osteoporosis, depression, neurodegenerative diseases, dementia, sarcopenia. During millions of years of evolution, the movement and desire to eat were developed comprehensively as hunger is the main reason that makes animals move. Excellent development of wildlife proves that there is a certain oxidative stress level developing under the movement and a lack of food to that organisms adapt. Moreover, adaptation is carried out by the remarkable evolutionary principle of hormesis: the repeating exposures increase resistance of an organism and allow to withstand further without harm impact of greater intensity. Therefore, physical activity and calorie restriction is a natural way of the prevention and treatment of previously mentioned diseases formed by evolutionary selection. It is worthy of further study and use.*

**Key words:** hormesis; oxidative stress; physical exercise; calorie restriction.

**For citation:** Paltsyn A.A. Hormesis of exercise and calorie restriction: health and longevity. Patogenez. 2017; 15(1): 11–18 (In Russian).

**For correspondence:** Paltsyn Alexander Alexandrovich, Doctor of Biological Sciences, Professor, Ch. Scientific. Comp. Institute of General Pathology and Pathophysiology RAS, Moscow, Russia, e-mail: lrrp@mail.ru

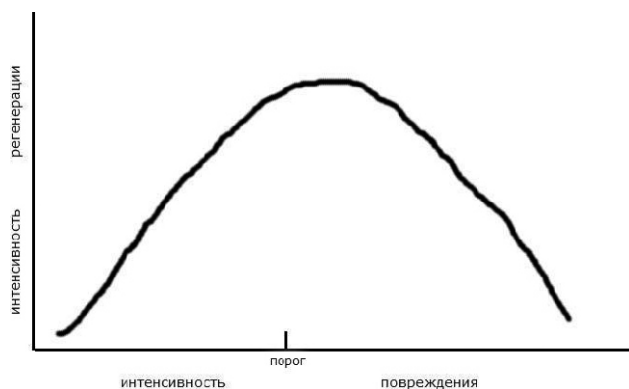
**Funding.** The study had no sponsorship.

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

Received 12.01.2017

Гормезис — благоприятное действие на здоровье малой дозы фактора, вызывающего в большей дозе повреждение. Всякое воздействие среды на организм вызывает приспособительную реакцию организма. На повреждающее действие организм отвечает восстановлением, регенерацией. Для огромного числа испытанных факторов и веществ зависимость: доза воздействия — эффект воздействия описывается кривой, похожей на перевернутую букву U латинского алфавита (рисунок). Если эффектом обозначить благоприятное действие — регенерацию и вводить его значения по ординате, то до какой-то величины (порога) нарастание силы/дозы воздействия (вводимой по абсциссе) будет повышать интенсивность регенерации — восходящая ветвь перевернутой U. При дозе фактора, превышающей порог, в его действии станет преобладать повреждение (нисходящая ветвь). Зависимость доза-эффект нелинейная. Такой ответ организма стали называть гормезисом (non-linear (hormetic) dose-response model).

В современном мире особую актуальность приобрел вопрос о гормезисе при действии радиации. Причины очевидны. Обеспокоенность населения последствиями военных конфликтов (Япония, Сербия). Повышение радиоактивного фона вследствие испытаний ядерного оружия, аварий на атомных электростанциях, подводных лодках, загрязнения среды радиоактивными материалами. Развился страх осложнений лучевой и радиоизотопной диагностики и терапии. И все же главный повод краткого отвлечения к радиационному гормезису в этой статье о гормезисе физических нагрузок и питания не актуальность вопроса, а распространенное представление о том, что гормезиса в радиологии не существует. Утвердилась модель не гормезисной, а линейной (безпороговой) доза-эффект зависимости (linear no-threshold (LNT) dose-response model). Модель была принята Академией Наук США в 1956 году как итог работы группы генетиков во главе с Нобелевским лауреатом Германом Мюллером по проблеме: биологические эффекты атомной радиации. По накатанной в современном мире практике слепого перенимания американских стандартов, модель приобрела всеобщее распространение. Приверженность безпороговой модели обуславливала экстраполяцию патогенного действия высоких доз радиации на действие малых доз. Считали, что малые дозы тоже патогенны, только в меньшей степени. Иными словами, утверждалось, что безопасной, а тем более полезной, дозы радиации не существует. Однако результаты исследований на разных объектах от бактерий до человека представили много примеров того, что радиация не является исключением в правиле гор-



Зависимость «доза воздействия — эффект воздействия».

мезиса. Реакцией на эти результаты стали статьи многих, в том числе и американских авторов, с критикой модели LNT. Причем не только с научной, но и с нравственной позиции. Маститый радиобиолог из Массачусетского университета E.J.Calabrese назвал одну из своих статей: «On the origins of the linear no-threshold (LNT) dogma by means of untruths, artful dodges and blind faith» (Создание догмы LNT враньем, хитрыми уловками и слепой верой) [1]. Статья радиобиолога из Калифорнийского университета C.S.Marcus названа тоже выразительно: «Time to Reject the Linear No-Threshold Hypothesis and Accept Thresholds and Hormesis: A Petition to the U.S. Nuclear Regulatory Commission» (Пора отвергнуть LNT гипотезу и принять идею порога и гормезиса: петиция Комиссии США по ядерному регулированию) [2]. В качестве доказательства радиационного гормезиса привожу результат одного из клинических исследований. В статье Lehrer и Rosenzweig [3] приведена частота рака легкого у жителей штатов с высоким (последствия испытаний атомной бомбы) и низким уровнем радиации. Частота рака у первых (как у мужчин, так и у женщин) была ниже ( $p < 0,001$ ). В исследовании учитывался важный для этой болезни фактор риска — курение.

Написание предыдущего абзаца понадобилось для того, чтобы исправить ошибку Академии Наук США и не вызывать у читателя сомнения в универсальности принципа гормезиса. Универсальность обуславливается главной особенностью живой материи — способностью приспособляться к среде. Лучшее доказательство всеобщности принцип гормезиса — эволюционная теория Дарвина. На Земле есть радиоактивный фон, обусловленный космическим излучением и радиоактивным распадом компонентов земной коры. Этот фон нарушает структуру ДНК всех живых клеток. Но существование и великолепное развитие живой природы доказывают, что к фоновому уровню нарушений природа приспособилась (создала систему репарации ДНК). Фон в разных регионах не одинаковый, значит и уровень приспособления различен, то есть меняется соответственно силе действующего фактора, что и выражается теорией гормезиса.

В этой статье будет рассмотрено, главным образом, приложение теории к работе мозга как области наиболее широкого интереса и задействованной во всех частных вопросах здоровья и долголетия. Изменения в мозге интегрируют ответ всех физиологических систем тела на режим физических нагрузок и питания. Другая причина акцента на мозге в том, что и движение, и питание проблемы энергетические, а мозг энергетически наиболее требовательный орган, наиболее чувствительный к уровню производства АТФ, раньше и острее других систем реагирующий на изменения этого уровня.

Необходимость движения и питания не менее постоянные условия сохранения жизни, чем необходимость нейтрализовать действие радиоактивного фона. Поиск воды и пищи, поиск и создание убежища, поиск и соединение с половым партнером, убежание от хищника и погоня за жертвой, сезонные миграции — по сути, любые сформированные эволюцией действия по поддержанию жизни представляют собою физическую активность, энергетически обеспечиваемую питанием. В нормальном организме эта активность целесообразна, а, следовательно, неразрывно связана с когнитивной активностью. С получением информации об окружающей среде, оценкой информации, обучением на успехах и ошибках, хра-

нением информации и использованием её в форме рациональных движений. Когнитивный процесс даже тогда, когда он осуществляется без одновременно совершающегося движения, в значительной мере осуществляется в виде двигательных представлений.

В эволюции утомление и голод были наиболее постоянными стрессорными факторами для организма, прежде всего, для мышц и для мозга. Следует уточнить значение слова голод в данной статье. Голод в смысле постоянного или длительного недостатка пищи для полного обеспечения энерготрат организма был на протяжении всей истории человечества и остается в наше время самым распространенным патогенным фактором [4]. Однако в нашей статье речь пойдет не о патогенном, а о лечебном действии голода или, точнее, умеренного питания. Комфортабельные особенности современной цивилизации (сверхраспространение транспортных средств, механизмов, заменяющих или облегчающих физическую работу человека, малоподвижных форм трудовой деятельности, предприятий быстрого питания и др.) вовлекли большие массы населения в противоположное голоду состояние — переизбыток. Треть современного человечества страдает от избыточного веса и ожирения [5] — это мера актуальности обсуждаемого вопроса.

Механизмы действия на здоровье физических нагрузок и умеренного питания во многом, хотя и не во всем, одинаковы. Умеренное питание — понятие неконкретное. В англоязычной литературе часто используется термин ограничение калорийности (calorie restriction), но в нем определенности не больше, чем в русском умеренном питании. Соответственно обсуждаемой проблеме — здоровье и долголетие я буду словами умеренное питание обозначать любое ограничение количества или состава пищи, оговаривая детали в каждом конкретном случае. В контексте нашей темы умеренность должна пресекать избыточность, не превращаясь в недостаточность питания.

Причина сходного действия на здоровье нагрузок и ограничения в пище очевидна: миллионы лет эволюции движение и желание поесть развивались комплексно, поскольку голод — главная причина, заставляющая двигаться и растительноядное и хищное животное. Питание снабжает энергией тело, а движение расходует энергию. Сходство действия нагрузок и умеренного питания создано эволюцией, которая сохраняла и развивала тех, кто мог без губительных последствий долго бежать и долго голодать. По теории гормезиса эволюция оставляла на Земле тех, для кого случавшиеся нагрузки и голодания не превышали порог приспособительного (а не разрушительного) ответа.

Расходование продуктов промежуточного метаболизма физической работой или недостаток этих продуктов в скудной пище одинаково создают отрицательный энергетический баланс. Последний, будучи в подпороговой величине, оказывает ряд благотворных действий, в частности подавляет секрецию провоспалительно действующих адипокинов, снижает превращение триптофана в кинуренин и вероятность нейропсихиатрических расстройств. Предотвращение ускоренного распада триптофана — важный фактор нормального биосинтеза серотонина и его производного — гормона эпифиза, регулятора циркадных ритмов — мелатонина [6].

Подобно продолжительной физической работе достаточно длительное (12–16 часов) голодание уменьшает запас гликогена в печени, вызывая этим снижение содержа-

ния глюкозы в крови на 20% и более. В этих условиях происходит мобилизация из адипоцитов жирных кислот и превращение их в печени в кетоновые тела. Они, при сниженном содержании глюкозы, становятся важным энергетическим субстратом для мышц и мозга. Недавно были обнаружены нейропротективные и сигнальные функции кетоновых тел, их способность ингибировать гистоновые деацетилазы [7] и стимулировать продукцию BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга) [8]. Недостаток пищи уменьшает оксидативный стресс и воспалительные реакции, стимулирует биогенез митохондрий и нейрогенез в гиппокампе [9].

Движение — основной способ борьбы за существование. Оно обеспечивается не только мышцами, но, по существу, всеми органами и системами. Острая физическая нагрузка учащает ритмы сердца и дыхания, увеличивает концентрацию в крови глюкокортикоидов, катехоламина и глюкозы, повышает артериальное давление, стимулирует врожденный иммунитет, увеличивает расход энергии в мозге, мышцах и других органах [10].

Всеобщность охвата движением систем организма обуславливает возможность профилактического и лечебного действия нагрузок при многих болезнях. Приведу один выразительный пример. В последние годы стало очевидно, что почти все органы и ткани являются эндокринными железами. Самая крупная из них конечно мышцы. Сейчас известно много миокинов, а предполагается, что реальное их число более 50 [11]. Экспрессия и секреция большинства миокинов включается или усиливается сокращениями мышц. Огромное разнообразие регулирующих влияний, создаваемое даже не вообще мышцами, а только одним из миокинов — PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha) иллюстрируется тем фактом, что он индуцирует транскрипцию 984 генов и ингибирует транскрипцию 727 генов [12].

В афористической но, по сути, верной форме принцип гормезиса выражен фразой, приписываемой Ницше: «что не убивает, то делает меня сильнее». Рассматривая это положение в менее категоричном, менее эмоциональном, но зато более точном (научном) смысле, следует искать в физических нагрузках и в ограничении питания повреждающий фактор, недостаточный по силе воздействия, чтобы вызвать смерть организма, но достаточный, чтобы вызвать приспособительный ответ и сделать организм сильнее. Самый распространенный повреждающий фактор — окислительный (оксидативный) стресс.

Все обусловленные движением изменения в организме энергетически обеспечиваются повышением продукции и расходования АТФ. При производстве митохондриями АТФ (окислительном фосфорилировании) постоянно образуются содержащие кислород молекулы, легко вступающие в химические реакции — свободные радикалы кислорода: супероксид, гидроксил, перекись водорода. Другое название таких молекул: реактивные формы кислорода — reactive oxygen species (ROS). При дыхании появляются и реактивные формы азота — reactive nitrogen species (RNS): оксид азота, пероксинитрит. В покое ROS и RNS образуются в небольших количествах и устраняются (восстанавливаются) со скоростью равной скорости их появления. Восстановление ROS осуществляется комплексом ферментов, наиболее известны из них супероксид дисмутаза, каталаза и глутатион пероксидаза. Участвуют в этом процессе и неферментные антиоксиданты: глутатион, ти-

оредоксин, витамины С и Е [13]. Одной из антистрессовых (устраняющих последствия стресса, вызванного избытком ROS) реакций является ускоренное образование белков теплового шока, в частности, шаперонов: HSP-70 (heat-shock protein 70) и GRP-78 (glucose-regulated protein 78) [14]. Равновесие скоростей образования и устранения ROS момент ответственный, поскольку ROS не только вредный побочный продукт фосфорилирования, но и сигнальные молекулы, увеличение их концентрации вызывает клеточный ответ на события в митохондриях. Сигналы воспринимаются как геномом митохондрий, так и геномом ядра [15, 16]. В сложных взаимодействиях сигнальных молекул при окислительном стрессе прямое действие ROS и RNS на геном может усиливаться их опосредованным действием через промежуточные сигнализаторы, транскрипционные факторы: NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B-light-chain-enhancer of activated B cells); HIF-1 (hypoxia inducible factor-1); mtTFA (mitochondrial transcription factor A); PGC1 $\alpha$  и другие транскрипционные факторы, их больше 70 [13, 15]. Во всех случаях повышения концентрации ROS, в нейронах снижается содержание кислорода и глюкозы, повышается выход в межклеточное пространство глутамата. Активация глутаматных рецепторов способствует проникновению в клетку избыточного количества ионов Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>. Возрастает потребность в АТФ для восстановления трансмембранного градиента ионов. Ионы кальция наряду с ROS и несвернутыми белками (unfolded protein response — UPR) становятся сигналами митохондрий, вызывающими непосредственный и через транскрипционные факторы ответ генома клетки на стресс [17, 18]. Сигналы ROS и Ca<sup>2+</sup> нормальный, выработанный эволюцией механизм регулирования многих жизненно важных процессов: транскрипции, ферментативных функций, апоптоза, клеточного цикла, клеточного роста и адгезии, хемотаксиса, метаболизма глюкозы, избавления от генетически измененных клеток, двигательной активности. Конечно, жизнь не может существовать без постоянного приспособления уровня энергетических затрат к изменяющимся условиям среды и, следовательно неизбежного изменения концентрации ROS в процессе аэробного дыхания. Концентрация ROS увеличивается при любых гипоксических состояниях, возникает оксидативный стресс.

Стрессорное действие повышенной концентрации ROS обусловливается способностью свободных радикалов нарушать структуру биологических молекул. Наиболее чувствительны, по-видимому, липиды. Это очень важный момент патогенеза стресса, поскольку все клеточные мембраны содержат полиненасыщенные жирные кислоты. В структуре мембран появляются двойные связи, что приводит к появлению пероксидов — органических свободных радикалов, усиливающих свободнорадикальный каскад [19]. Другой объект повреждения свободными радикалами — ДНК. Совершающийся и в нормальных условиях процесс разрушения (однопочечные и двухпочечные разрывы) ядерной и митохондриальной ДНК [20] ускоряется окислительным стрессом и может стать причиной нейродегенеративных и опухолевых заболеваний [21]. Митохондриальная ДНК (мтДНК) более чувствительна, чем ядерная к повреждающему действию ROS. Она не закрыта гистонами или другими белками, поэтому транскрибируется быстрее ядерной [19] и, следовательно, быстрее в 10—20 раз [22] накапливает ошибки.

Понятно, что недостаточность функции главного устранителя ROS — митохондрий, создает порочный круг усиления оксидативного стресса. Порочность этого круга обусловливается тем обстоятельством, что мтДНК кодирует, главным образом, белки окислительного фосфорилирования. Следовательно, вызванное неполадками окислительного фосфорилирования изменение этой ДНК наносит удар «по больному месту». С развитием окислительного стресса к повреждению липидов и ДНК добавляется оксидативная деструкция белков, а также их распад и нитрозилирование под действием оксида азота и пероксинитрита [23, 24]. Оксидативная деструкция белков затрудняет их фолдинг и удаление из клетки. Так образуются характерные морфологические проявления старости, атеросклероза, нейродегенеративных болезней: скопления липофусцина, бета-амилоида,  $\alpha$ -синуклеина и других белков [25].

Имеются многочисленные и всё увеличивающиеся в числе свидетельства того, что окислительный стресс является главным моментом патогенеза многих самых распространенных болезней: гипертонической болезни, атеросклероза, ревматоидного артрита, деменции, нейродегенеративных процессов, болезней Альцгеймера и Паркинсона, воспалительных процессов, диабета, рака, ускоренного старения [26—29].

В то же время существование замечательного свойства живой природы — гормезиса вооружает медицину *естественным* способом препятствовать появлению и лечить болезни вышеприведенного списка. Это наиболее перспективный и заслуживающий наибольшего внимания медицинской науки способ. Он прошел солидную «проверку временем», возникнув, намного раньше медицины и человека, а именно, с появлением жизни на Земле. Свидетельство его «эффективности» — великолепное развитие, гармония, красота, широчайшая приспособляемость и могущество не оскверненной человеком живой природы. Медицинское применение гормезиса уже принесло человечеству успех прививок в борьбе с инфекционными болезнями. «Подобрать ключ» к болезням вышеприведенного списка, по-видимому, сложнее, чем к оспе, но и техническая вооруженность и опыт открытий современной медицины богаче, чем в эпоху Дженнера.

Будучи главным «виновником и жертвой» оксидативного стресса, митохондрии привлекают и главное внимание в изучении гормезиса физических нагрузок и умеренного питания. По этой причине в статьях по обсуждаемой проблеме нередко используется термин митогормезис. Для того чтобы митогормезис не выходил за рамки гормезиса и не переходил в патологию, нагрузки и голодовки должны повторяться, но с интенсивностью и частотой, позволяющей организму восстановиться к моменту повторного действия совершившиеся изменения. По терминологии Селье они должны иметь характер эустресса, но не дистресса [30]. Повторяющиеся воздействия с интенсивностью эустресса повышают устойчивость организма к стрессу. В результате становится возможным переносить без вреда для здоровья нагрузки большей интенсивности. Поэтому нельзя согласиться с предложением Schieber и Chandel [31] называть малые концентрации ROS редокс-биологией, а высокие — оксидативным стрессом. Оздоровительным или стрессовым окажется действие зависит не только от концентрации, но, прежде всего от «истории встреч» объекта действия и действующего фактора. Парацельс прав: «самих по себе нет ни лекарств, ни ядов; всё определяет доза».

Большое число исследований свидетельствует о гормональной природе оксидативного стресса физических нагрузок и умеренного питания. Как любой патогенный фактор он включает репаративный ответ организма, например синтез антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы, глутатион пероксидазы и др. Уменьшение калорийности диеты активирует более эффективные метаболические пути, большую степень защиты от влияния повреждающих факторов, блокирует бесполезную трату энергии. Укажу лишь наиболее обсуждаемый, а возможно, и наиболее существенный механизм «рационализации» обмена в ответ на ограничение притока энергии — усиление экспрессии таких регуляторов транскрипции, как сиртуины. Механизм консервативен, обнаружен в обширном списке организмов от дрожжей до млекопитающих. Есть сведения, относящиеся к человеку [32]. Участники исследования — молодые люди (36,8 +/- 1,0 год) были распределены в 3 группы:

- 1) контроль — питание *ad libitum*;
- 2) сокращенный на 25% рацион;
- 3) сокращенный на 12,5% рацион и увеличение на 12,5% расхода энергии за счет физической нагрузки.

В итоге шестимесячного наблюдения обнаружили в мышцах испытуемых 2 и 3 групп кроме повышения содержания SIRT-1 мРНК, повышение экспрессии генов, кодирующих белки митохондриальных функций, увеличение содержания митохондриальной ДНК, меньшее сравнительно с контролем повреждение мтДНК. Ранними и последующими наблюдениями было установлено, что стимуляция биогенеза митохондрий и другие метаболические влияния сиртуинов осуществляются через транскрипционный фактор PGC-1 $\alpha$  [33–35].

Сиртуины заняли позицию «фактора молодости» когда было обнаружено, что снижение концентрации глюкозы в культуре способствует увеличению числа делений дрожжевых клеток и сочетается с увеличением экспрессии гена NAD<sup>+</sup> зависимой деацетилазы — Sir2. Он стал наиболее вероятным регулятором «долговечности» дрожжей (первые публикации 1995—1997 гг. [36]. Были получены данные об активации гена Sir2 полифенолом — ресвератролом. Аналоги Sir2 в многоклеточных организмах (сиртуины) с участием ресвератрола удлинляли жизнь нематод, насекомых, мышей [36]. Схематически одним из путей благотворного действия голодания на метаболизм представляется накопление при недостатке нутриентов и, прежде всего, глюкозы NAD<sup>+</sup>, активирующего сиртуины [37]. В 2014 году были опубликованы результаты большой работы по исследованию механизма развития факторов риска сердечно сосудистых заболеваний у макаков резус [38]. Обезьян в течение 2 лет содержали на диете обогащенной жирами и сахарозой. В результате увеличивались масса тела, содержание холестерина в плазме, липидная и макрофагальная инфильтрация сосудистой стенки, кальцификация её. Возрастала жесткость артериальной стенки, что выражалось увеличением скорости аортальной пульсовой волны. Добавление к той же диете ресвератрола, незначительно снижая систолическое давление и не уменьшая содержание холестерина, достоверно снижало массу тела и резко (даже ниже, чем у контрольных животных, содержащихся на стандартной диете) уменьшало скорость пульсовой волны: показателя воспаления и склероза артериальной стенки.

Горячий интерес к «фактору молодости», не доказав справедливости этого названия для человека, представил ценный материал о способности сиртуинов (SIRT 1-7) по меньшей мере «отодвинуть» болезнь в поздний возраст у млекопитающих и в том числе человека [39]. Сиртуины положительно влияют на метаболизм, геномную стабильность, стресс-устойчивость, стимулируют рост аксонов и дендритов, модулируют синаптическую пластичность и благодаря этому защищают от нарушений клиренса белковых агрегатов, нейродегенеративных болезней, в том числе Альцгеймера, Паркинсона, бокового амиотрофического склероза. Режим питания через сиртуины влияет на гипоталамус, эндокринные функции, циркадные ритмы, открывая этим перспективу терапевтического вмешательства в развитие диабета, метаболического синдрома, ожирения. В геронтологических исследованиях была сделана волнующая находка: возрастное снижение у мышей и даже у человека уровня NAD<sup>+</sup>, (косубстрата для SIRT1-7). Этот факт не только дает простое, молекулярное объяснение (конечно, не единственное) возрастного увеличения заболеваемости, но и соблазняет возможностью предотвратить, лечить или хотя бы отсрочить появление болезни диетой, с ресвератролом и/или предшественниками NAD<sup>+</sup>: никотинамид рибозидом, никотинамид мононуклеотидом [39].

Здоровье и долголетие различаются лишь формально, по сути это неразрывно связанные явления. Возможность увеличить умеренным питанием и движением продолжительность здоровой (без болезней) жизни, а также средний и максимальный срок жизни доказана сотнями исследований на различных организмах от дрожжей до обезьян. Понятно, что осуществить рандомизированные исследования влияния питания и/или движения на продолжительность жизни человека очень сложно. Скорее всего, таких данных пока нет. И надо признать, что они не представляют жгучего интереса для современного человечества. Поскольку подавляющее большинство людей умирают от болезней, а не «от старости», отсрочивание заболевания, снижение факторов риска, по сути, есть увеличение продолжительности жизни и именно к нему стремится здравомыслящий человек. Конечно, главным фактором риска обсуждаемых в этой статье болезней является возраст. Но невозможность влиять на этот параметр, заставляет исследователей искать в области реального и обнаруживать снижение и устранение факторов риска умеренным питанием и физическими нагрузками. Привожу пример. Для 72 людей (женщин — 54) с избыточным весом (возраст — 53 ± 9) активный стиль жизни в течение 9 месяцев включал 2—3 шестидесятиминутных сеанса в неделю «езды» на эргоцикле и упражнений с гантелями и резиновыми эспандерами. Кроме того, участникам исследования рекомендовали 1—2 неконтролируемых пеших или велосипедных прогулки в неделю. Интенсивность нагрузок соответствовала физическому статусу участников. Они соблюдали средиземноморскую диету: 2000—2400 ккал/день. В итоге наблюдения снизился уровень глюкозы от 5,5 ± 0,9 до 5,2 ± 0,6 ммоль/л,  $p < 0,0001$ ; инсулина от 98 ± 57 до 82 ± 43 ммоль/л,  $p = 0,003$ . Главный итог: значительно снизилась инсулинорезистентность от 3,6 ± 2,5 до 2,8 ± 1,6,  $p = 0,0008$ . Иными словами, уменьшилась вероятность развития главных угроз для тучных: диабета, атеросклероза, гипертонической болезни [40]. Сообщений об уменьшении или устранении факторов риска в результате какого-то

курса диеты и/или работы много [41–44]. Такие находки, не будучи формальным доказательством продления жизни, тем не менее, не могут не выразиться продлением если даже не всего срока, то срока жизни без болезней. Понятно, что и умеренное питание, и физические нагрузки эффективнее в качестве постоянного образа жизни, нежели временного курса.

Механизмы положительного влияния нагрузок на когнитивное здоровье изучены хуже, чем их действие на физическое здоровье [45, 46]. Однако тот факт, что малая подвижность человека оказывается фактором риска когнитивных расстройств [47] убеждает, в существовании положительной связи мышечной работы с когнитивным здоровьем. И сегодня есть сведения о некоторых механизмах такой связи. Относительно молекулярных механизмов воздействия известно, что нагрузки увеличивают экспрессию генов BDNF, IGF-1 и VEGF в коре и особенно в гиппокампе [48].

Велика роль BDNF в гормезисной адаптации к окислительному стрессу. Он стимулирует транспорт глюкозы и биогенез митохондрий, обеспечивает биоэнергетическую защиту нейронов, увеличивает чувствительность к инсулину. Повышая скорость формирования и пластичность синапсов, BDNF способствует обучению и памяти, а также длительному сохранению этих характеристик мозга в старости [49]. BDNF играет важную роль в нейрогенезе, обеспечивая пролиферацию, дифференцировку и интеграцию в местные сети нейронов гиппокампа [50]. Показано, что антидепрессантное действие физических нагрузок опосредуется повышением концентрации BDNF [51].

Многочисленные отклики не только в профессиональной литературе, но и в интернете, вызвало сообщение в журнале *Cell* большой группы сотрудников Каролинского института о химическом механизме (по-видимому, не единственном) благотворного действия мышечной работы на эмоции, а конкретно, на депрессию [52]. Стресс и воспаление способствуют развитию депрессии, повышая в мозге уровень метаболита триптофана — кинуренина (уровень триптофана соответственно снижается). Индуцируемый в мышцах работой транскрипционный фактор PGC-1 $\alpha$  обеспечивает экспрессию фермента кинуренин-амино-трансферазы, которая превращает кинуренин в кинурениновую кислоту, не проникающую через ГЭБ и, следовательно, не имеющую токсического действия. Молекулярные изменения, создаваемые нагрузками, включают клеточные механизмы благотворного действия на когнитивные функции. Из этих механизмов сегодня наиболее известны ангиогенез, синаптогенез в различных областях мозга и нейрогенез в гиппокампе [53, 54]. Опубликован результат действия 12-месячного курса нагрузок (40-минутной ходьбы) на макроскопические изменения мозга (объем серого вещества гиппокампа) у пожилых (55–80 лет) людей. Вместо свойственного этому возрасту уменьшения объема исследователи обнаружили по МРТ увеличение в среднем на 2%. Этот результат сочетался с улучшением пространственной памяти и увеличением содержания BDNF в сыворотке [55].

Аэробные нагрузки особенно способствуют активации в мышцах PGC-1 $\alpha$ , что, в свою очередь, стимулирует биогенез митохондрий, окисление жирных кислот, ангиогенез и резистентность к саркопении [56]. Проведенный ка-

надскими исследователями анализ обширной литературы показал, что физическая пассивность способствует развитию хронических болезней и преждевременному наступлению смерти. Они считают, что есть неопровержимые свидетельства эффективности регулярных упражнений в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезни, диабета, рака, ожирения, депрессии, остеопороза и преждевременной смерти [57]. Нагрузки стимулируют активность в мозге серотонина, повышают содержание в плазме и мозге триптофана и снижают содержание провоспалительных цитокинов [5]. Полагают, что увеличение синтеза триптофана создает антидепрессантный и противовоспалительный эффект умеренных нагрузок [58]. Однако интенсивные нагрузки могут увеличенной продукцией ROS снижать уровень триптофана и, наоборот, отрицательно влиять на настроение и иммунитет [5].

Регулярные физические нагрузки смягчают действие стрессовых факторов, улучшают психологические и физиологические функции, защищают от метаболических нарушений стрессовыми факторами и предотвращают развитие многих хронических болезней. Реакция организма на действие стрессовых факторов осуществляется через систему гипоталамус — гипофиз — надпочечник, вегетативную нервную систему, иммунную систему [59]. В ответ на физические нагрузки увеличивается секреция глюкокортикоидов (кортизола у человека, кортикостерона у грызунов) и адреналина. Их повышенная концентрация в начальной фазе стресса увеличивает сердечный ритм и кровяное давление, стимулирует когнитивные процессы, возбуждение, тревогу, внимание, мобилизуют иммунную систему. Эти изменения направлены, в конечном счете, на восстановление нарушенного стрессовым воздействием гомеостаза и оно происходит в ситуациях эустресса.

Принцип гормезиса: профилактика и лечение повреждением в допороговых дозах, предопределяет важность правильного определения дозы. Отмеченное выше противовоспалительное, повышающее уровень триптофана и серотонина, антидепрессантное действие умеренных нагрузок [5] при максимальных нагрузках сменяется повышением уровня провоспалительных цитокинов, ускоренным распадом триптофана, увеличением отношения кинуренин/триптофан, склонностью к депрессии [5, 60]. В связи с этим в последние годы пересматривается роль аптечных антиоксидантов, представлявших ранее абсолютной панацеей. Оказалось необходимым учитывать вполне реальную способность их нивелировать действие эндогенных антиоксидантных процессов. Так у здоровых молодых мужчин 4-недельный курс упражнений повышал содержание эндогенных медиаторов ROS-защиты: супероксид дисмутазы и глутатион пероксидазы, увеличивал чувствительность к инсулину. Иными словами, упражнения гасили проявления оксидативного стресса, включали антиоксидантную защиту. Однако в группе сравнения (получали в течение курса упражнений антиоксиданты: витамины С и Е) антиоксидантный эффект упражнений не проявлялся ( $P < 0,001$ ) [61]. Таким образом, получается, что прооксидантное, повреждающее действие нагрузки ослаблялось химическими антиоксидантами и оказывалось недостаточным для создания положительного гормезисного эффекта.

Подавление принимаемыми антиоксидантными препаратами благотворного действия нагрузок — очень актуальное для современного здравоохранения наблюдение. Оно многократно подтверждено большими клиническими исследованиями, показавшими, что превентивная роль, широко рекламируемых и азартно раскупаемых антиоксидантных добавок, по меньшей мере, преувеличена. Рандомизированные контролируемые испытания обнаружили неэффективность аптечных антиоксидантов в качестве средств профилактики, лечения и продления жизни. Опубликовано немало результатов, сообщающих о вреде и побочных действиях антиоксидантов «не из диеты, а из пилюль и таблеток» [62]. В отличие от синтетических антиоксидантов потребление фруктов и овощей снижает риск сердечно-сосудистых, неврологических и опухолевых заболеваний. Однако в современном мире этот замечательный путь профилактики утрачивает былую привлекательность. Истощение и загрязнение почвы, неразумное использование пестицидов, пороки индустриальной обработки земли, транспортировки и хранения продуктов, а также приготовления пищи из них существенно уменьшили содержание незаменимых микроэлементов и антиоксидантов в современных фруктах и овощах [13].

В недавнем системном обзоре 3129 публикаций на английском и немецком языках [63] была поставлена цель, определить: «оказывается ли комбинация физических нагрузок с питанием/пищевыми добавками более эффективной для структуры, метаболизма и функции мозга, чем раздельно примененные физические нагрузки или питание/пищевые добавки». В исследованиях на людях не было обнаружено усиливающего эффекта. В экспериментах на грызунах найдено повышение благоприятного действия физических нагрузок, комбинированных с добавками омега-3-ненасыщенной докозагексаеновой кислоты [64].

Медицинские исследования убедительно свидетельствуют о профилактической и лечебной эффективности гормезиса физической работы и умеренного питания при многих, наиболее распространенных болезнях современного населения Земли. Это атеросклероз, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, гипертоническая болезнь, диабет, рак, ожирение, депрессии, воспалительные процессы, саркопения, остеопороз, преждевременное старение, деменция. Закрывая текст, следует упомянуть о социальной и духовной составляющих проблемы гормезиса. Кроме обсуждавшихся обстоятельств, на действительность гормезиса влияет множество факторов: климат, состояние сельского хозяйства, пищевой и фармацевтической промышленности, образ жизни, уровень культуры, традиции и привычки, материальное и моральное состояние человека, его интеллектуальное, духовное, нравственное и эмоциональное развитие.

### Список литературы

1. Calabrese E.J. On the origins of the linear no-threshold (LNT) dogma by means of untruths, artful dodges and blind faith. *Environ Res.* 2015; 142: 432-42.
2. Marcus C.S. Time to Reject the Linear No-Threshold Hypothesis and Accept Thresholds and Hormesis: A Petition to the U.S. Nuclear Regulatory Commission. *Clin Nucl Med.* 2015; 40(7): 617-9.
3. Lehrer S., Rosenzweig K.E. Lung cancer hormesis in high impact states where nuclear testing occurred. *Clin Lung Cancer.* 2015; 16: 152-5.

4. Welch K.J., Mock N., Nettebenko O. Measuring hunger in the Russian Federation using the Radimer/Cornell hunger scale. *Bull World Health Organ.* 1998; 76(2): 143-8.
5. Strasser B., Fuchs D. Diet Versus Exercise in Weight Loss and Maintenance: Focus on Tryptophan. *Int J Tryptophan Res.* 2016; 10: 9-16.
6. Myint A.M., Kim Y.K. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014; 48: 304-13.
7. Shimazu T., Hirschey M.D., Newman J., He W., Shirakawa K., Le Moan N. et al. Suppression of oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science.* 2013; 339: 211-4.
8. Marosi K., Mattson M. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab.* 2014; 25: 89-98.
9. Longo V., Mattson M. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metab.* 2014; 19(2): 181-92.
10. van Praag H., Fleshner M., Schwartz M., Mattson M. Exercise, Energy Intake, Glucose Homeostasis, and the Brain. *J Neurosci.* 2014; 12; 34(46): 15139-49.
11. Raschke S., Eckardt K., Bjuvrklund Holven K., Jensen J., Eckel J. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells. *PLoS ONE.* 2013; 8(4): e62008.
12. Schnyder S., Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. *Bone.* 2015; 80: 115-25.
13. Poljsak B. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2011; 2011: 194586.
14. Mattson M. Hormesis. *Defined Ageing Res Rev.* 2008; 7(1): 1-7.
15. Merry T.L., Ristow M. Mitohormesis in exercise training. *Free Radic Biol Med.* 2016; 98: 123-30.
16. Bokkon I. Recognition of Functional Roles of Free Radicals. *Curr Neuropharmacol.* 2012; 10(4): 287-8.
17. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol.* 2011; 194: 7-15.
18. Ristow M., Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51: 327-36.
19. Fanjul-Moles M.L., Lopez-Riquelme G.O. Relationship between Oxidative Stress, Circadian Rhythms, and AMD. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 7420637.
20. Caldecott K.W. DNA single-strand breaks and neurodegeneration. *DNA Repair.* 2004; 3: 875-82.
21. Ziech D., Franco R., Pappa A., Panayiotidis M. I. Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2011; 711(1-2): 167-73.
22. Lee J., Giordano S., Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochemical Journal.* 2012; 441(2): 523-40.
23. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews.* 2007; 87(1): 315-424.
24. Hill B. G., Dranka B.P., Bailey S.M., Lancaster J.R., Darley-Usmar V.M. What part of NO don't you understand? Some answers to the cardinal questions in nitric oxide biology. *The Journal of Biological Chemistry.* 2010; 285(26): 19699-704.
25. Reeg S., Grune T. Protein Oxidation in Aging: Does It Play a Role in Aging Progression? *Antioxid Redox Signal.* 2015; 23(3): 239-55.
26. Poljsak B., Milisav I. The neglected significance of «antioxidative stress». *Oxid Med Cell Longev.* 2012; 2012: 480895.
27. Merry T.L., Ristow M. Mitohormesis in exercise et raining. *Free Radic Biol Med.* 2016; 98: 123-30.
28. Meo S., Reed T., Venditti P., Victor V. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 1245049.
29. Manukhina E.B., Goryacheva A.V., Smirin B.V., Malyshev I.Yu., Budanova O.P., Downey H.F. Vascular risk factors of Alzheimer's disease and a possibility of their modification by adaptation to intermittent hypoxia. *Patogenez.* 2016, 14(1): 18-26. (in Russian)
30. Selye H. *Stress without distress.* M: Progress; 1979. 120 p. (in Russian)
31. Schieber M., Chandel N. S. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology.* 2014; 24(10): 453-62.
32. Civitarese A.E., Carling S., Heilbronn L.K., Hulver M.H., Ukropcova B., Deutsch W.A. et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Med.* 2007; 4(3): e76.

33. Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$ . *J Biol Chem*. 2005; 280(16): 16456-60.
34. Lopez-Lluch G., Hunt N., Jones B., Zhu M., Jamieson H., Hilmer S. et al. Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 1768-73.
35. Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes Dev*. 2013; 27: 2072-85.
36. Guarente L. Aging research—where do we stand and where are we going? *Cell*. 2014; 159(1): 15-9.
37. Lopez-Lluch G., Navas P. Calorie restriction as an intervention in ageing. *J Physiol*. 2016; 594(8): 2043-60.
38. Mattison J.A., Wang M., Bernier M., Zhang J., Park S.S., Maudsley S. et al. Resveratrol prevents high fat/sucrose diet-induced central arterial wall inflammation and stiffening in nonhuman primates. *Cell Metab*. 2014; 20: 183-90.
39. Herskovits A.Z., Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron*. 2014; 81(3): 471-83.
40. Marquis-Gravel G., Hayami D., Juneau M., Nigam A., Guilbeault V., Latour E., et al. Intensive lifestyle intervention including high-intensity interval training program improves insulin resistance and fasting plasma glucose in obese patients. *Prev Med Rep*. 2015; 2: 314-8.
41. Weiss E.P., Albert S.G., Reeds D.N., Kress K.S., McDaniel J.L., Klein S. et al. Effects of matched weight loss from calorie restriction, exercise, or both on cardiovascular disease risk factors: a randomized intervention trial. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104(3): 576-86.
42. Ravussin E., Redman L.M., Rochon J., Das S.K., Fontana L., Kraus W.E., et al. A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70(9): 1097-104.
43. Bertozzi B., Tosti V., Fontana L. Beyond Calories: An Integrated Approach to Promote Health, Longevity, and Well-Being. *Gerontology*. 2017; 63(1): 13-9.
44. Paltsyn A.A. Exercise and age-related cognitive decline. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 2: 87-93. (in Russian)
45. Gomez-Pinilla F., Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities. *Compr. Physiol*. 2013; 3: 403-28.
46. Hamilton G. F., Rhodes J. S. Exercise regulation of cognitive function and neuroplasticity in the healthy and diseased brain. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2015; 135: 381-406.
47. Norton S., Matthews F.E., Barnes D.E., Yaffe K., Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 788-94.
48. Duzel E., van Praag H., Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*. 2016; 139: 662-73.
49. Marosi K., Mattson M.P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25: 89-98.
50. Lee J., Duan W., Mattson M.P. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem*. 2002; 82: 1367-75.
51. Sartori C.R., Vieira A.S., Ferrari E.M., Langone F., Tongiorgi E., Parada C.A. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and pro BDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience*. 2011; 180: 9-18.
52. Agudelo L.Z., Femenia T., Orhan F., Porsmyr-Palmertz M., Gojny M., Martinez-Redondo V. et al. Skeletal Muscle PGC-1 $\alpha$  Modulates Kynurenine Metabolism and Mediates Resilience to Stress-Induced Depression. *Cell*. 2014; 159(1): 33-45.
53. Vivar C., Potter M. C., van Praag H. All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. *Curr. Top. Behav. Neurosci*. 2013; 15: 189-210.
54. Stillman Ch., Cohen J., Lehman M., Erickson K. Mediators of Physical Activity on Neurocognitive Function: A Review at Multiple Levels of Analysis. *Front Hum. Neurosci*. 2016; 10: 626.
55. Erickson K., Voss M., Prakash R., Basak Ch., Szabo A., Chad-dock L. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(7): 3017-22.
56. Arany Z. PGC-1 coactivators and skeletal muscle adaptations in health and disease. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2008; 18: 426-34.
57. Darren E.R., Shannon S.D. Bredin Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006; 174(6): 801-9.
58. Wegner M., Helmich I., Machado S., Nardi A.E., Arias-Carri-on O., Budde H. Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta-analyses and neurobiological mechanisms. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13: 1002-14.
59. Silverman M., Deuster P. Biological mechanisms underlying the role of physical fitness in health and resilience. *Interface Focus*. 2014; 4(5): 20140040.
60. Strasser B., Geiger D., Schauer M., Gatterer H., Burt-scher M., Fuchs D. Effects of Exhaustive Aerobic Exercise on Tryptop-han-Kynurenine Metabolism in Trained Athletes. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153617.
61. Ristow M., Zarse K., Oberbach A., Klötting N., Birringer M., Kiehnopf M. et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(21): 8665-70.
62. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2014; 17 (1): 40-4.
63. Schdtin A., Baur K., Stutz J., Wolf P., de Bruin E. D. Effects of Physical Exercise Combined with Nutritional Supplements on Aging Brain Related Structures and Functions: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8: 00161.
64. Wu A., Ying Z., Gomez-Pinilla F. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience*. 2008; 155: 751-9.

### Сведения об авторе

Пальцын Александр Александрович, доктор биол. наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Института общей патологии и патофизиологии РАН, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии РМАНПО.