

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr110996>

К вопросу о коррекции питания в рамках персонифицированной модели здоровьесбережения и геропротекции

А.В. Мартюшев–Поклад, Д.С. Янкевич, Н.Г. Савицкая, М.В. Петрова

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Недостаточная эффективность сложившейся системы когортной факторной профилактики возрастзависимых заболеваний свидетельствует о необходимости разработки методологических основ системы здоровьесбережения, соответствующей принципам 4П-медицины, в том числе в части коррекции питания, с её последующим внедрением. В статье представлен алгоритм коррекции питания, соответствующий принципам персонифицированной организационной модели здоровьесбережения, основанный на современных представлениях об экспозоме и его влиянии на ключевые механизмы ускоренного старения и патогенеза возрастзависимых заболеваний. Предложенный алгоритм персонализированной коррекции питания включает в себя 3 шага: 1) выявление потребности в коррекции питания — субъективных и объективных признаков нарушения здоровья и ускоренного старения, с высокой вероятностью связанных с неоптимальным питанием; 2) оценка факторов индивидуального экспозома как вероятных источников проблем; 3) выбор первоочередных направлений коррекции и их внедрение. Алгоритм ориентирован на устранение недостатков превалирующей в мире диагностически ориентированной организационной модели здравоохранения: раннее выявление признаков неблагополучия, использование наиболее эффективных и доступных мер вмешательства (рациона и режима питания), максимальное вовлечение пациента в управление своим здоровьем. Созданы предпосылки к автоматизации алгоритма коррекции питания в формате системы поддержки принятия решений пациента в отношении своего здоровья. Применение оригинальных опросников и пациентоцентрированных данных снижает себестоимость и расширяет возможности масштабирования алгоритмов коррекции. Алгоритм может стать основой для широкого внедрения в профилактику возрастзависимых заболеваний принципов предиктивности, превентивности, персонализации и партисипативности.

Ключевые слова: возрастзависимые заболевания; профилактика; питание; экспозом; персонифицированная модель; 4П-медицина.

Как цитировать

Мартюшев–Поклад А.В., Янкевич Д.С., Савицкая Н.Г., Петрова М.В. К вопросу о коррекции питания в рамках персонифицированной модели здоровьесбережения и геропротекции // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 3. С. 153–166. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr110996>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr110996>

Nutritional interventions in the framework of a person-centered model of health care and geroprotection

Andrey V. Martyushev-Poklad, Dmitry S. Yankevich, Nataliya G. Savitskaya, Marina V. Petrova

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The existing system of prevention of age-related diseases that focused on cohort-based risk factors shows insufficient effectiveness; thus, practicable methodology of health promotion compliant with the principles of P4 medicine, with a special focus on nutritional interventions, is needed. The study outlines an algorithm of nutritional interventions designed in accordance with the principles of person-centered organizational model of healthcare. The algorithm is based on the modern concept of exposome and its influence on the key mechanisms of accelerated aging and pathogenesis of age-related diseases. The proposed approach to personalized nutritional interventions is implemented in three steps: (1) the need for nutritional intervention is identified through the evaluation of the signs and symptoms of health impairment and accelerated aging that have very probable association with suboptimal nutrition, (2) individual exposome factors are evaluated as potential sources of health problems, and (3) first-line nutritional interventions are selected and implemented. The algorithm focused on eliminating the shortcomings of the diagnosis-centered organizational model of healthcare prevailing worldwide: to enable early detection of distress, use of the most effective and affordable interventions (diet and nutrition), and maximum involvement of the patient in health management. The algorithm bears a good potential of automation through decision support for patients regarding health. The use of original questionnaires and patient-centered data reduces the cost and expands the possibilities of scaling the algorithms of intervention. The algorithm can become the basis for the wide introduction of the principles of predictive, personalized, and participatory prevention of age-related diseases.

Keywords: age-related diseases; prevention; nutrition; exposome; person-centered model; P4 medicine.

To cite this article

Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Savitskaya NG, Petrova MV. Nutritional interventions in the framework of a person-centered model of health care and geroprotection. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(3):153–166. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr110996>

Received: 21.09.2022

Accepted: 24.10.2022

Published: 08.11.2022

ВВЕДЕНИЕ

Сложившаяся система профилактики хронических неинфекционных, или возрастзависимых (ВЗЗ), заболеваний в настоящее время испытывает глубокий кризис, который проявляется неспособностью систем здравоохранения преодолеть эпидемию этих заболеваний. В основе кризиса лежит доминирующая в системах здравоохранения организационная модель. Применительно к ВЗЗ её можно охарактеризовать следующими чертами:

- слишком позднее вмешательство в развитие ВЗЗ (после того как может быть поставлен медицинский диагноз, поэтому модель можно назвать диагнозцентрированной);
- фокус на контроле симптомов ВЗЗ преимущественно с помощью фармакотерапии;
- распределение ролей в процессе оказания помощи, при котором ведущая принадлежит врачу, а пациент занимает пассивную позицию, не имея достаточной информации, полномочий и инструментов для эффективного управления своим здоровьем.

Кризис системы профилактики подчёркивает потребность в создании системы здоровьесбережения, позволяющей преодолеть ограничения диагнозцентрированного подхода систем здравоохранения. Такая модель, обозначенная как 4П-медицина (предиктивная, превентивная, персонализированная, партисипативная), в 2018 г. утверждена в качестве стратегического направления развития здравоохранения в России [1].

Новая модель требует нового методического подхода, которого за прошедшие 4 года в явном виде не было предложено.

В настоящей работе предлагается методология реализации модели 4П-медицины в приложении к коррекции питания.

КРАТКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВОЙ ПРЕВЕНТИВНОЙ МОДЕЛИ БОРЬБЫ С ВОЗРАСТЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевыми понятиями и научными моделями для формирования нового подхода к предупреждению ВЗЗ являются:

- 1) понятие об экспозоме;
- 2) представление о клеточных механизмах и биомаркерах старения (hallmarks of aging) [2, 3];
- 3) представление о роли в развитии ВЗЗ таких взаимосвязанных ключевых патологических процессов, как хронический дистресс, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность (ИР) и митохондриальная дисфункция [4].

Геропротекция, или превенция ВЗЗ, в рамках 4П-медицины может быть кратко обоснована следующим образом.

1. Любое (пато)физиологическое состояние, в том числе заболевание, можно рассматривать как определённый фенотип или феном (совокупность признаков организма, в том числе проявлений здоровья и болезней, адаптации и дезадаптации), который является следствием и продуктом взаимодействия между геномом (совокупностью наследственного материала) и экспозомом. Экспозом — это понятие, предложенное в 2005 г. для обозначения всей совокупности влияний внешней и внутренней среды на организм (в том числе биопсихосоциальных факторов образа жизни) и в настоящее время получившее очень активное распространение и развитие [5, 6]. В частности, в концепцию экспозома адекватно описываются факторы ускоренного старения [7] и модифицируемые факторы кардио-метаболических заболеваний [8].

Из современного понимания фенома следует, что наиболее естественным подходом к профилактике и лечению хронических заболеваний (состояний дезадаптации) служит выявление и коррекция тех аспектов экспозома, которые выступают пусковыми и поддерживающими факторами заболевания (факторами риска).

2. Подавляющее большинство ВЗЗ — это следствие процессов старения, протекающих на всех уровнях организации человека — от молекулярного (например, гликирование белков) до социального (утрата трудоспособности и социальных связей). Описаны 9 молекулярных признаков клеточного старения: нестабильность генома, укорочение теломер, эпигенетические изменения, нарушение протеостаза, нарушение сигнальных путей от нутриентов, митохондриальная дисфункция, накопление сенесцентных клеток, истощение стволовых клеток, нарушение межклеточной коммуникации [2]. Клеточное старение неизбежно проявляется на уровне функциональных систем. Эти процессы могут ускоряться под действием определённых факторов экспозома (факторов риска). О включении процессов можно судить по разнообразным индикаторам:

- молекулярным (биомаркеры);
- функциональным (лабораторные и инструментальные показатели);
- клиническим (субъективные и объективные симптомы).

3. В основе большинства ВЗЗ лежит ограниченный набор ключевых патологических процессов, тесно взаимосвязанных и взаимозависимых, запускаемых и поддерживаемых длительным воздействием определённых факторов экспозома. Данные литературы последних 10–15 лет позволяют выделить четыре таких процесса:
 - 1) хронический дистресс или избыточная аллостатическая нагрузка [9–12];
 - 2) хроническое системное воспаление [13–15];
 - 3) ИР и её ключевая причина — хроническая гиперинсулинемия (ГИ) [16–19];
 - 4) митохондриальная дисфункция [20–22].

Целью долгосрочной персонализированной (в отличие от преобладающей сегодня когортной) профилактики ВЗЗ должно стать снижение активности перечисленных процессов, а в качестве наиболее перспективных для индивидуальной профилактики ВЗЗ следует рассматривать те биопсихосоциальные факторы экспозома, которые вносят ключевой вклад в активацию и поддержание этих процессов у конкретного пациента.

4. Питание относится к одному из ключевых факторов экспозома, оказывает влияние на запуск всех перечисленных процессов, поэтому при выявлении признаков ВЗЗ практически всегда присутствует потребность в коррекции питания.
5. Принципы персонифицированной модели (в отличие от диагноцентрированной): насколько возможно раннее выявление проблем, изменение образа жизни как ключевой инструмент коррекции, максимальное вовлечение пациента в управление своим здоровьем [23–25].

Учитывая, что 4П-медицина только начинает внедряться в России, возникает потребность в новом методологическом подходе к коррекции питания, основанном на перечисленных принципах.

На основе современных представлений о влиянии различных факторов экспозома на механизмы ускоренного старения нами разработан алгоритм нутриционного программирования (коррекции питания) в рамках персонифицированной модели здоровьесбережения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ АЛГОРИТМА КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ

Шаг 1. Оценка потребности пациента в коррекции питания: выявление признаков процессов и явлений, указывающих на нарушения здоровья и ускоренное старение, с высокой вероятностью связанных с неоптимальным питанием.

На этом этапе производится выявление нарушений (субъективных и объективных клинических симптомов, лабораторных и инструментальных признаков), в основе которых могут лежать ключевые процессы, связанные с питанием и (или) влияющие на усвоение питательных веществ:

- ИР (ГИ);
- пищевая непереносимость;
- кишечный дисбиоз;
- хроническое системное воспаление;
- снижение метаболической гибкости;
- митохондриальная дисфункция.

Общие признаки наличия потребности в коррекции питания могут быть выявлены с помощью простого опросника, позволяющего зарегистрировать наиболее распространенные признаки функциональных нарушений и произвести сортировку респондентов на группы риска.

В группах повышенного (среднего и высокого) риска проводится углублённое исследование, направленное

на подтверждение ИР (ГИ), пищевой непереносимости, кишечного дисбиоза, хронического системного воспаления, снижения метаболической гибкости и митохондриальной дисфункции, дефицита (недостаточности) или избытка нутриентов, интоксикации. Этот этап можно реализовать с помощью расширенного опросника функциональных нарушений и углублённого лабораторного и инструментального исследования.

Шаг 2. Оценка индивидуального экспозома с точки зрения факторов, способных влиять на:

- удовлетворение нутритивных потребностей организма (пищевое поведение, поступление и усвоение нутриентов);
- состояние микробиоты;
- энергетический и пластический обмен и его регуляцию;
- состояние органов пищеварения;
- биологический стресс, обусловленный нерациональным питанием или пищевым поведением.

Этот шаг реализуется преимущественно в группах среднего и высокого риска. Включает в себя заполнение расширенного опросника факторов образа жизни, при необходимости — дневника питания. По результатам этого шага выявляются наиболее вероятные параметры рациона и режима питания, а также другие факторы экспозома, связанные с питанием и способные влиять на запуск и прогрессирование ВЗЗ. Намечаются первоочередные мероприятия по оптимизации образа жизни в части питания, оптимальные по соотношению эффективности и доступности, с учётом реальной жизненной ситуации пациента, в том числе мероприятия по коррекции питания.

Шаг 3. Выбор и внедрение мероприятий по оптимизации образа жизни:

- переход к новому рациону и режиму питания (включая специальные временные меры, например, элиминационную диету);
- приём дополнительных нутриентов и биологически активных добавок;
- оптимизация питьевого режима;
- естественный самомассаж области желчевыводящих путей (в том числе физические упражнения с участием диафрагмы и мышц брюшной стенки) и др.

При этом осуществляется поддержка и сопровождение пациента во внедрении в повседневное поведение выбранных совместно с ним мероприятий.

- 3.1. Информирование о причинно-следственных связях между ранними индивидуальными проявлениями ВЗЗ и факторами образа жизни, связанными с питанием.
- 3.2. Совместное выявление возможностей модификации рациона и режима питания, приёма дополнительных нутриентов, выбор конкретных действий (альтернативной модели питания) и помощь в их освоении.
- 3.3. Долгосрочное сопровождение и поддержка во внедрении предложенных изменений и оценке результатов.

Далее представлено более подробное описание вышеуказанных шагов алгоритма коррекции питания.

ШАГ 1. ВЫЯВЛЕНИЕ ИНДИКАТОРОВ ПОТРЕБНОСТИ В КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ

1.1. Скрининг

Цель — выявление наличия потребности в коррекции питания в условиях массового обследования.

Оптимальный источник данных — краткий опросник функциональных нарушений ОФН-15 (15 вопросов), требует ~3 мин для заполнения (статья с подробным описанием опросника готовится к публикации). В состав опросника входят вопросы, позволяющие выявить наиболее распространённые субъективные проявления ИР/ГИ, пищевой непереносимости, кишечного дисбиоза, хронического системного воспаления.

Характерные признаки ИР/ГИ: снижение уровня энергии (утомление, вялость), нарушение сна, избыточная масса тела.

Характерные признаки пищевой непереносимости и кишечного дисбиоза: запор/понос; боль в животе / вздутие/газообразование; кожный зуд, высыпания.

Характерные признаки хронического системного воспаления: снижение уровня энергии, сниженное настроение, избыточная масса тела, боль в суставах.

При наличии перечисленных признаков необходимо проинформировать респондента (пациента) о том, что выявленные проблемы могут быть обусловлены неправильным питанием, и с ними можно справиться с помощью коррекции рациона и режима питания. Следует предложить развёрнутую информацию (образовательный буклет) о взаимосвязях питания и развития ВЗЗ, а также проведение углублённого обследования — как минимум двух опросников [подробного опросника функциональных нарушений ОФН-75 и опросника факторов образа жизни (ОФОЖ)].

Если пациент попадает в группу повышенного риска ВЗЗ, ему следует сообщить о целесообразности обращения в медицинскую организацию для углублённого обследования и возможного лечения.

Дополнительным источником данных о потребности в коррекции питания (при наличии технических возможностей и ресурсов) могут стать данные врачебного и лабораторного экспресс-обследования (в рамках периодического медицинского осмотра, диспансеризации, обследования в центре здоровья, в поликлинике и т.п.): рост, масса тела, индекс массы тела ($>30 \text{ кг/м}^2$), окружность талии ($>1/2$ роста), артериальное давление (выше 140/90 мм рт.ст.), уровень холестерина ($>5,2 \text{ мм}$), глюкозы, гликированного гемоглобина ($>6\%$), общий анализ крови (уровень гемоглобина $<90 \text{ г/л}$), состояние кожи, слизистых, щитовидной железы (увеличение, наличие узлов).

Перечисленные объективные данные подтвердят наличие избыточной массы тела, висцерального ожирения, метаболического синдрома, предиабета или сахарного

диабета, анемии, кожных проявлений пищевой непереносимости, признаков дисфункции щитовидной железы — все эти показатели указывают на потребность в коррекции питания.

1.2. Углублённое обследование

Цель — составление более полной картины признаков, указывающих на потребность в коррекции питания, в том числе для количественной оценки динамики состояния.

Источники данных:

- персонализированные данные (опросник самооценки состояния, симптомов функциональных нарушений) — ОФН-75 (75 вопросов) требует ~10–15 мин для заполнения. На выходе позволяет составить представление о клинических проявлениях возрастзависимых процессов и функциональных нарушений, требующих коррекции питания: прежде всего, хронического системного воспаления, ИР (хронической ГИ), нутритивных дефицитов, пищевой непереносимости, кишечного дисбиоза. Позволяет на следующем этапе выявить причинно-следственные связи с факторами образа жизни. ОФН-75 основан на субъективных ощущениях и наблюдениях пациента: он содержит наименование симптома и качественную оценку пациентом влияния симптома на ежедневное функционирование (качество жизни). В значительной степени ОФН-75 воспроизводит активный подробный сбор жалоб, производимый при физикальном обследовании. В опросник включены наиболее частые проявления возрастзависимых нарушений, которые пациент может выявить у себя самостоятельно;
- данные лабораторных обследований (при наличии технической возможности и ресурсов, если соответствующие исследования не выполнены на этапе 1.1): уровни гликированного гемоглобина ($\text{Hb}_{1\text{Ac}}$), глюкозы и инсулина натощак (с определением индекса НОМА-IR), С-пептида (индикатор выработки инсулина), креатинина и мочевой кислоты сыворотки, щелочной фосфатазы, сывороточного альбумина, С-реактивного белка высокочувствительного (hsCRP), аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, тиреотропного гормона, T_4 свободного, кортизола, дегидроэпандростерона, липидограмма; уровень железа, ферритина сыворотки, гомоцистеина;
- данные инструментальных обследований (при наличии технической возможности и ресурсов): артериальное давление, электрокардиография, пульсоксиметрия, вариабельность сердечного ритма, дуплексное сканирование (ультразвуковая доплерография) брахиоцефальных артерий (толщина комплекса интима-медиа внутренних сонных артерий), скорость распространения пульсовой волны (оценка лодыжечно-плечевого индекса), оценка эндотелиальной

функции — манжеточная проба на плечевой артерии с оценкой объёмной скорости кровотока, биоимпедансный анализ обменных процессов и состава тела (биоимпедансометрия);

- данные осмотров врачей-специалистов (при наличии показаний и ресурсов): кардиолог (подтверждение признаков системного сосудистого воспаления), эндокринолог (подтверждение ИР, метаболического синдрома, заболевания щитовидной железы, других состояний, требующих коррекции питания), гастроэнтеролог (наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, подтверждение признаков пищевой непереносимости и кишечного дисбиоза).

В результате этапа 1.2 должны быть уточнены:

- наличие и более подробная характеристика признаков (клинических, лабораторных, инструментальных), указывающих на потребность в коррекции питания;
- потребность в медикаментозной терапии;
- наличие коморбидных состояний;
- потребность в маршрутизации в специализированные медицинские организации для дополнительного обследования и (или) подбора лечения.

ШАГ 2. ВЫЯВЛЕНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ: КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ЭКСПОЗОМА

Этот шаг в алгоритме коррекции питания в рамках индивидуальной превенции ВЗЗ в корне отличает предлагаемую модель индивидуальной персонифицированной профилактики от общепринятой факторной когортной профилактики ВЗЗ.

Цель второго шага — выявление индивидуальных причинно-следственных связей между экспозомом в широком смысле слова (совокупностью биопсихосоциальных факторов, повлиявших/влияющих на экспрессию генома данного пациента) и феномом (совокупностью клинических проявлений, в том числе ранних признаков ВЗЗ); идентификация ежедневных факторов образа жизни, через изменение которых можно произвести коррекцию фенома.

Для массового исследования индивидуального экспозома в Федеральном научно-клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) предложен расширенный опросник факторов образа жизни (ОФОЖ, 55 вопросов), который в случае коррекции питания в обязательном порядке должен быть дополнен как минимум дневником питания (описание ОФОЖ готовится к публикации). ОФОЖ основан на сообщении пациента о своих ежедневных действиях в части режима сна, двигательной активности, рациона и режима питания, пищевых привычек, о профессиональных и бытовых вредных факторах, уровне психосоциального стресса и его вероятных источниках, некоторых своих психологических характеристиках, регулярном приёме ряда лекарственных препаратов.

2.1. Алгоритм оценки индивидуального экспозома с помощью опросника факторов образа жизни с точки зрения коррекции питания

Основные факторы образа жизни, которые могут указывать на направления коррекции питания, приведены в табл. 1.

Показатели основных разделов опросника ОФОЖ для выбора мероприятий коррекции питания описаны в табл. 2.

Таблица 1. Протокол выявления преимущественных направлений коррекции питания на основе опросника факторов образа жизни с учётом выявленных механизмов развития возрастзависимых заболеваний

Table 1. Protocol for identification of the preferred directions of nutritional interventions based on lifestyle factors questionnaire, taking into account the identified mechanisms of age-related diseases

Механизмы развития ВЗЗ	Возможные факторы экспозома (преимущественные направления коррекции питания)
ИР (ГИ)	<p>Рацион питания: преобладание простых углеводов, избыток фруктозы, неоптимальное соотношение омега-3 и омега-6 в рационе — избыток омега-6 ПНЖК (некоторые рафинированные растительные масла), полуфабрикатов и продуктов глубокой переработки и быстрого приготовления, недостаток омега-3 ПНЖК, недостаток овощей (источник сложных углеводов).</p> <p>Режим питания: частое дробное питание, более 3 приёмов пищи в течение пищевого окна, короткая пищевая пауза (менее 12 ч), приём пищи поздно вечером и ночью.</p> <p>Пищевые привычки: повторные диеты (особенно ограничительные — вызывают дистресс и снижают скорость основного обмена), эмоциональное переедание, пищевая зависимость.</p> <p>Регулярное и (или) избыточное употребление алкоголя.</p> <p>Двигательный режим: длительное положение сидя, недостаток физических упражнений низкой и средней интенсивности.</p> <p>Сон: недостаток сна по количеству и (или) качеству, ночная работа.</p>

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Механизмы развития ВЗЗ	Возможные факторы экспозома (преимущественные направления коррекции питания)
Хроническое системное воспаление	<p>Рацион питания: преобладание простых углеводов, избыток фруктозы, полуфабрикатов и продуктов глубокой переработки, избыток омега-6 ПНЖК и трансжиров, недостаток овощей (источник пищевых волокон, противовоспалительных фитонутриентов). Недостаток противовоспалительных нутриентов: витамина D₃, омега-3 ПНЖК, цинка, магния, калия. Факторы пищевой непереносимости и кишечного дисбиоза. Регулярное и (или) избыточное употребление алкоголя; курение.</p>
Снижение метаболической гибкости	<p>Режим питания: частое дробное питание, более 3 приёмов пищи в течение пищевого окна, короткая пищевая пауза (менее 12 ч), приём пищи поздно вечером и ночью. Плохая устойчивость к большим промежуткам между приёмами пищи.</p>
Митохондриальная дисфункция	<p>Факторы, способствующие развитию ИР (см. выше). Недостаток факторов, способствующих митогормезису: пищевая пауза <12ч, отсутствие силовых или высокоинтенсивных интервальных физических тренировок, недостаток фитонутриентов (полифенолов). Дефицит нутриентов, необходимых для поддержания функций митохондрий (витамины группы В, витамины С, D₃, Е, магний, цинк, железо, карнитин). Факторы кишечного дисбиоза, в том числе хронический психоэмоциональный дистресс и окислительный стресс (снижает барьерные функции желудочной, панкреатической секреции и отток желчи), избыток простых углеводов в рационе. Факторы гипотиреоза (недостаток в рационе йода, селена; пищевая непереносимость). Приём ряда лекарственных препаратов (в том числе антибиотики, антипсихотические средства, противосудорожные средства, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, статины). Интоксикации (табакокурение, алкоголь, мышьяк, ртуть, олово, алюминий, фториды, цианиды, угарный газ, пестициды, хлорорганические вещества, бисфенол А, органофосфаты, устойчивые органические загрязнители).</p>
Саркопения	<p>Недостаток в рационе качественных белков; неоптимальное распределение белков между приёмами пищи (выход за рамки 30–60 г белка за приём пищи), недостаточное количество / отсутствие силовых упражнений.</p>
Пищевая непереносимость	<p>Регулярный приём продуктов питания и лекарственных препаратов, отрицательно влияющих на целостность кишечного барьера (повышающих проницаемость кишечника) и (или) ухудшающих расщепление белков: глютен, лектины; алкоголь; НПВС, ингибиторы протонного насоса.</p>
Кишечный дисбиоз	<p>Избыток в рационе простых углеводов, омега-6 ПНЖК. Недостаток или избыток в рационе пищевых волокон, легко ферментируемых углеводов (из группы FODMAP). Факторы, снижающие желудочную секрецию (ингибиторы протонного насоса, хронический дистресс). Факторы, нарушающие отток желчи: недостаточный водный режим, недостаток желчегонных факторов в рационе, избыток простых углеводов (факторы ГИ), малоподвижный образ жизни, хронический психоэмоциональный дистресс.</p>
Нутритивные дефициты	<p>Избыток в рационе продуктов, бедных нутриентами (простые углеводы, рафинированные масла, полуфабрикаты и т.п.). Недостаток в рационе цельных продуктов растительного и животного происхождения. Факторы, снижающие желудочную секрецию. Факторы, нарушающие отток желчи. Факторы, вызывающие кишечный дисбиоз и пищевую непереносимость. Антинутриенты (фитаты, глютен, лектины).</p>

Примечание. ВЗЗ — возрастзависимые заболевания; ГИ — гиперинсулинемия; ИР — инсулинорезистентность; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; FODMAP — ферментируемые короткоцепочечные (олиго)полимеры (полисахариды) из мономеров фруктозы (фруктаны) и галактозы (галактаны), дисахариды (лактоза, мальтоза), моносахариды (фруктоза, галактоза), сахароспирты (сорбитол, маннитол, ксилитол и мальтитол).

Note: ВЗЗ — age dependent disease; ГИ — hyperinsulinemia; ИР — insulin resistance; НПВС — non-steroidal anti-inflammatory drugs; ПНЖК — polyunsaturated fatty acids; FODMAP — fermentable short-chain (oligo-)polymers (polysaccharides) from fructose (fructans) and galactose (galactans) monomers, disaccharides (lactose, maltose), monosaccharides (fructose, galactose), sugar alcohols (sorbitol, mannitol, xylitol and maltitol).

Таблица 2. Элементы экспозома, оцениваемые с помощью опросника факторов образа жизни, и их использование в принятии решений по коррекции питания

Table 2. Elements of exposome evaluated with the use of the Lifestyle factors questionnaire and their use in decision making on nutritional interventions

Раздел	Значение для выбора направлений коррекции питания
Стресс (предпосылки и условия для хронического стресса)	<p>Выявленные в данном разделе субъективные признаки и предпосылки для хронического психоэмоционального дистресса позволяют определить вероятные источники следующих показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушение пищевого поведения, пищевая зависимость, пищевая непереносимость, курение, злоупотребление алкоголем; • недостаток ускоренно расходуемых микронутриентов (магний, цинк). <p>Повторные диеты указывают на повышенный риск снижения основного обмена и функций щитовидной железы (потребность в селене, цинке), саркопении (потребность в качественном белке)</p>
Сон (длительность, режим, качество, гигиена, ночные смены)	<p>Недостаток сна по количеству и качеству способствует развитию дистресса и ИР, нарушению пищевого поведения: частым перекусам, использованию простых углеводов и алкоголя.</p> <p>Нарушение гигиены сна часто сопровождается употреблением пищи поздно вечером и ночью</p>
Рацион и режим питания, нежелательные пищевые привычки	<p>Избыток в рационе продуктов быстрого питания и полуфабрикатов, ПУВ, продуктов на основе пшеницы, сладостей указывает на необходимость:</p> <ul style="list-style-type: none"> • коррекции ГИ и ИР; • коррекции дефицита пищевых волокон, микронутриентов (калий, железо, магний, цинк и др.), качественных жиров и белков; • замены ПУВ на более полезные сочетания продуктов (овощи в сочетании с жирами); • введение источников омега-3 ПНЖК (жирная морская рыба); • возможной элиминационной диеты для устранения пищевой непереносимости (при наличии её признаков по ОФН-75). <p>Регулярное использование омега-6 ПНЖК для жарки указывает на необходимость их замены на негидрогенизированные твёрдые жиры.</p> <p>Регулярное употребление напитков с высоким инсулиновым индексом (в том числе пива, молока) указывает на необходимость их замены на простую воду и (или) несладкие напитки.</p> <p>Необходимо проконтролировать оптимальный питьевой режим (минимум 4–5 стаканов воды в день, желательно перед едой), учитывать диуретический эффект кофеин-содержащих напитков.</p> <p>Необходимо разъяснить важность оптимального режима питания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2–3 полноценных приёма пищи в течение пищевого окна с оптимальной длительностью 8–10 ч; • полный отказ от приёма пищи поздно вечером и ночью (с 22 до 6 ч); • полный отказ от частых перекусов; • в переходном периоде при необходимости использование для перекусов продуктов с минимальным инсулиновым индексом (некрахмалистые овощи в сочетании с жирами); • важность привычки правильно снимать психоэмоциональный и физический стресс (пить воду, переключаться, двигаться, делать дыхательные упражнения и т.п.). <p>Стул реже 1 раза в день указывает на необходимость восполнения пищевых волокон, контроля питьевого режима и двигательного режима.</p> <p>Наличие признаков ожирения (ИМТ >30), особенно висцерального (объём талии >0,5 роста) и в сочетании с угрозой саркопении [по данным биоимпеданса и (или) клиническим признакам], указывает на потребность в активных мероприятиях по снижению ГИ и восполнению мышечной массы (силовые нагрузки в сочетании с приёмом качественных белков).</p> <p>Наличие застоя желчи и (или) конкрементов, а также состояние после холецистэктомии указывают на потребность в активной коррекции ГИ [25], водного режима, двигательной активности, применения естественных желчегонных факторов (жирные продукты в каждом приёме пищи, пищевые горечи, свёкла, куркума, имбирь, сельдерей, корица, мята перечная и др.), пищевых волокон для оптимизации обмена холестерина и желчных кислот. Также необходим естественный самомассаж области желчевыводящих путей, в том числе физические упражнения с участием диафрагмы и мышц брюшной стенки</p>
Поступление в организм токсинов (курение, употребление алкоголя), некоторых лекарств, в том числе антибиотиков	<p>Наличие хронической интоксикации указывает на следующие возможные меры коррекции питания:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Устранение факторов рациона и режима питания, вызывающих или усугубляющих состояние интоксикации (простые углеводы, омега-6 ПНЖК, фруктоза, частое дробное питание, возможные источники пищевой непереносимости — в первую очередь глютен, лектины). 2. Нутритивная поддержка состояния хронического психоэмоционального стресса: источники витаминов группы В, магния. 3. Продукты и нутриенты, поддерживающие механизмы естественной детоксикации: достаточный водный режим, некрахмалистые овощи, другие источники пищевых волокон. 4. Продукты и нутриенты, снижающие активность окислительного стресса (включая антиоксиданты) и хронического воспаления: дигидрокверцетин, куркума, растительные полифенолы и т.д. 5. Средства и продукты, поддерживающие нормальное состояние кишечной микробиоты

Таблица 2. Окончание

Table 2. Ending

Раздел	Значение для выбора направлений коррекции питания
Профессиональные и бытовые вредности, связанные с повышенным стрессом и токсинами	<p>Наиболее значимы для коррекции питания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • виды деятельности, требующие высокой стрессоустойчивости: необходим рацион и режим, обеспечивающий соответствующими нутриентами (магний, витамины группы В и т.д.); • виды деятельности, связанные с большими физическими нагрузками: необходим рацион с достаточной калорийностью и высокой нутритивной плотностью (исключение «пустых» калорий); • виды деятельности, связанные с регулярным воздействием токсинов: необходим рацион, повышающий возможности систем детоксикации; • виды деятельности, требующие высокой концентрации внимания: необходимо ограничить продукты, вызывающие сонливость после еды (продукты с высокой гликемической нагрузкой, особенно в сочетании с жирами); • виды деятельности, связанные с ночными сменами: необходим рацион и режим питания, позволяющий избежать ГИ в ночное время
Дополнительные меры по укреплению здоровья	<p>Недостаток солнечного облучения указывает на потребность в постоянном восполнении уровня витамина D. Приём биологически активных добавок может указывать на повышенную осознанность и готовность к модификации поведения в части питания</p>

Примечание. ГИ — гиперинсулинемия; ИМТ — индекс массы тела; ИР — инсулинорезистентность; ОФН-15 — опросник функциональных нарушений (15 вопросов); ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; ПУВ — простые углеводы.

Note: ГИ — hyperinsulinemia; ИМТ — body mass index; ИР — insulin resistance; ОФН-15 — questionnaire of functional disorders (15 questions); ПНЖК — polyunsaturated fatty acids; ПУВ — simple carbohydrates.

Уточнение экспозома, связанного с питанием: использование дневника питания

Приведённые в табл. 2 принципы позволяют наметить персонализированный режим коррекции питания. При наличии явных показаний для перехода к конкретным практическим шагам целесообразно собрать дополнительную информацию с помощью дневника питания за 3 дня, включая выходной день.

На основании дневника питания можно дать рекомендации, которые будут выполнимы и позволят постепенно перейти к оптимальному режиму и рациону.

2.2. Алгоритм коррекции питания при некоторых состояниях

Наибольшего внимания требуют следующие ситуации:

- 1) нерегулярный режим и рацион питания, обусловленный характером работы (например, ночные смены), когда необходимо повышение метаболической гибкости и компенсация ИР, вызванной вынужденным нарушением нормального режима сна и питания;
- 2) сочетание нескольких (двух и более) функциональных нарушений, связанных с питанием: кишечного дисбиоза, повышенной кишечной проницаемости, пищевой непереносимости, застоя желчи, гипоацидности, синдрома раздражённого толстого кишечника или воспалительного поражения кишечника;
- 3) последствия повторных ограничительных диет для снижения избыточной массы тела;

- 4) значительное снижение уровня основного обмена и (или) длительный некомпенсированный или субкомпенсированный гипотиреоз и (или) саркопеническое ожирение;

Важную и широко распространённую проблему представляет синдром повышенной кишечной проницаемости (СПКП) [26]. На его присутствие может указывать ряд клинических проявлений: пищевая непереносимость (чаще всего зерновых и молочных продуктов), воспалительное поражение кишечника, аутоиммунные заболевания, нарушение функций щитовидной железы, синдромы мальабсорбции, воспалительные поражения кожи, аффективные расстройства [27].

Коррекция питания при СПКП включает в себя стратегию, получившую название 4R (remove, replace, repair, rebalance) [28]:

- по возможности удалить повреждающие факторы [пищу, содержащую токсины, снизить количество омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и фруктозы], в том числе в формате элиминационной диеты;
- заместить нежелательные продукты противовоспалительными (зелёные листовые овощи, свёкла, крестоцветные овощи, ягоды, жирная морская рыба, костный бульон, грецкий орех, кокосовое масло, молотое льняное семя, куркумин, имбирь и др.);
- восстановить эпителиальный барьер (этому способствуют, в частности, короткоцепочечные жирные кислоты, глутамин, триптофан) [29, 30];

- восстановить равновесие микробиоты, нутриентов, иммунной системы, устранить состояние дистресса.

Продукты и препараты, рекомендуемые при СПКП: продукты, способствующие выработке кишечной микрофлорой масляной кислоты — пробиотики, пищевые волокна (термически обработанные некрахмалистые овощи, семя льна и др.); пищеварительные ферменты, L-глутамин, лакричник, порошок коллагена, N-ацетилглюкозамин.

Коррекция питания при аутоиммунных заболеваниях может предусматривать использование специальных протоколов [31–34]. Вариантом элиминационной диеты может быть диета FODMAP, предусматривающая временное исключение или ограничение соответствующих продуктов [35].

Возможные направления коррекции питания при наличии кишечного дисбиоза:

- восстановление нарушенного оттока желчи (см. табл. 2);
- устранение гипоацидности;
- выявление и устранение пищевой непереносимости;
- достижение оптимального поступления пищевых волокон, в том числе адаптация микробиоты к постепенному увеличению доли грубых пищевых волокон путём приема термически обработанных овощей;
- устранение избытка легко ферментируемых простых углеводов (FODMAP).

При наличии саркопении, особенно саркопенического ожирения, коррекция питания должна сочетаться с другими методами коррекции экспозома, чтобы обеспечить условия для оптимального анаболизма в мышечной ткани, устранения ИР и восстановления митохондриальной функции [36].

Рекомендуются следующие направления коррекции:

- 1) борьба с ИР — борьба с хронической ГИ (низкоуглеводный рацион, отказ от частого дробного питания, расширение пищевой паузы), снижение системного хронического воспаления (нормализация микробиоты, устранение пищевой непереносимости, восстановление противовоспалительных факторов — витамин D₃, омега-3 ПНЖК, цинк, магний), устранение хронического дистресса (психокоррекция, восстановление качества сна, регулярные низкоинтенсивные аэробные нагрузки, дыхательные упражнения);
- 2) восстановление митохондриальной функции: мероприятия по восстановлению метаболической гибкости (низкоуглеводный высокожировой рацион, расширение пищевой паузы, фитонутриенты, L-карнитин, альфа-липовая кислота, витамины группы B, магний, витамин D₃), мероприятия по стимуляции митогормезиса (интервальное голодание, упражнения с задержкой дыхания, силовые упражнения, дозированные температурные воздействия — закаливание и сауна), фотобиомодуляция;
- 3) прямая стимуляция анаболизма в скелетных мышцах: сочетание силовых анаэробных нагрузок (~2 раза

в неделю упражнения, вовлекающие большие группы мышц и производимые в медленном темпе «до отказа») и употребления полноценного белка 1,5–2 г на 1 кг массы тела (на один приём пищи в дозе 30–40 г в расчёте на чистый белок в течение 2 ч после силовой нагрузки), а также протеиногенных аминокислот (с разветвлённой боковой цепью), способствующих индукции биосинтеза белка в мышцах — лейцина, изолейцина и валина (в соотношении 2 : 1 : 1, средняя дозировка 5 г один раз в сутки).

Дозировки витамина D₃ при саркопении должны обеспечить восполнение его уровня в сыворотке не ниже 40 нг/мл.

3. ВОВЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА В ПРОЦЕСС КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ

Предпосылки для выбора мероприятий по коррекции питания

Выбор мероприятий производится в рамках комплекса мер по коррекции экспозома и исходя из следующих предпосылок (биопсихосоциальной персонализированной модели):

1. Получить результат в виде улучшения здоровья можно лишь вследствие изменения ежедневного поведения, для изменения которого человеку необходимы:
 - информированность (осведомлённость о проблеме и путях её решения);
 - мотивация (готовность преодолевать внутреннее и внешнее сопротивление изменениям);
 - осознанность (способность сохранять фокус внимания и управлять им);
 - практические навыки (владение алгоритмами получения результата).

Поэтому для достижения результата требуется учесть все перечисленные факторы через информирование, напоминание и убеждение.

2. Наиболее сильными мотивирующими факторами для человека являются боль, дискомфорт, ограничения, угроза утраты своего статуса (профессии, работы, доходов, семьи и т.п.). Поэтому необходимо делать акцент на устранении тех нарушений, которые в наибольшей степени угрожают статусу или влияют на функционирование человека.
3. Единовременно человек способен изменить небольшое число стереотипов своего поведения (2–3); для выработки устойчивой привычки требуется 3–4 недели. Поэтому необходимо вычленять из всего спектра возможных действий 2–3 главные и фокусироваться на них в течение не менее 3–4 недель. Лишь после перевода новых навыков в разряд привычек можно начинать работу над другими стереотипами.
4. Навыки, которые вырабатывает человек, должны быть согласованы с его ценностями (представлениями

о том, что для него хорошо и плохо, желательно и нежелательно) и картиной мира (представлениями о причинно-следственных связях между явлениями). Поэтому информирование и обучение новым навыкам следует адаптировать к существующим ценностям, убеждениям и уровню образования, при этом делать акцент на формировании более адекватной и целостной картины мира в части физического, психического и социального здоровья.

- В персоноцентрированной модели для получения результата необходимо, чтобы человек осознал свою роль и ответственность в поддержании здоровья, самостоятельно принял решение, получил необходимые инструменты и выработал навыки ежедневных действий. Он может нуждаться в разнообразной помощи со стороны врача и других специалистов (включая психолога, педагога, инструктора-коуча).

Наиболее сложным может быть устранение или замещение пищевых паттернов, связанных с пищевой зависимостью, дисфункциональными стратегиями совладания с психоэмоциональным дистрессом и пищевым поведением в структуре аффективных расстройств (эмоциональное переедание, булимия и т.п.), а также при наличии социально обусловленных паттернов пищевого поведения (например, приём пищи на работе).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанная методология разработана для преодоления недостатков существующих подходов к коррекции питания и активного внедрения научных и организационных принципов здоровьесбережения и 4П-медицины в широкую практику. Она основана на современных научных представлениях о патогенезе ВЗЗ и влиянии биопсихосоциальных факторов индивидуального экспозома на универсальные механизмы ускоренного старения.

Представленный алгоритм коррекции питания может быть ситуационно адаптирован к доступным материально-техническим и кадровым ресурсам. В минимальном формате для его реализации необходим и достаточен набор оригинальных опросников, разработанных в ФНКЦ РР: функциональных нарушений (короткий и расширенный) и факторов образа жизни (индивидуального внешнего экспозома). Описание опросников готовится к печати. Целесообразно проводить автоматизированное заполнение и анализ опросников. На их основе может быть

разработана система поддержки принятия решений пациентом в управлении своим здоровьем.

Предложенная методология коррекции питания предназначена для повышения эффективности ранней профилактики ВЗЗ. Целесообразно её пилотное внедрение с последующим масштабированием, а также создание на её основе цифровой системы поддержки принятия решений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Разработка предложенной методологии выполнена в рамках государственного задания № 075-00483-21-01 «Превентивные технологии персонализированной геропротекции».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением поисково-аналитической работы и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.В. Мартышев-Поклад — концепция работы, получение, анализ данных, написание статьи; Д.С. Янкевич — концепция работы, интерпретация результатов, внесение в рукопись существенных правок; Н.Г. Савицкая — концепция работы, внесение в рукопись существенных правок; М.В. Петрова — концепция работы, внесение в рукопись существенных правок.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The proposed methodology was developed as a part of state assignment No. 075-00483-21-01 "Preventive technologies of personalized geroprotection".

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A.V. Martyshev-Poklad — the concept of work, data acquisition and analysis, draft of manuscript; D.S. Yankevich — the concept of work, data interpretation, major corrections to the manuscript; N.G. Savitskaya — the concept of work, major corrections to the manuscript; M.V. Petrova — the concept of work, major corrections to the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Приказ Минздрава России № 186 от 24 апреля 2018 г. «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/>. Дата обращения: 12.10.2022.
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., et al. The hallmarks of aging // *Cell*. 2013. Vol. 153, N 6. P. 1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- López-Otín C., Kroemer G. Hallmarks of Health // *Cell*. 2021. Vol. 184, N 1. P. 33–63. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.034

4. Kahl K.G., Stapel B., Frieling H. Link between depression and cardiovascular diseases due to epigenomics and proteomics: Focus on energy metabolism // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019. Vol. 89. P. 146–157. doi: 10.1016/j.pnpb.2018.09.004
5. Wild C.P. Complementing the genome with an “exposome”: The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*. 2005. Vol. 14, N 8. P. 1847–1850. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
6. Wild C.P. The exposome: from concept to utility // *Int J Epidemiol*. 2012. Vol. 41, N 1. P. 24–32. doi: 10.1093/ije/dyr236
7. Kalia V., Belsky D.W., Baccarelli A.A., Miller G.W. An exposomic framework to uncover environmental drivers of aging // *Exposome*. 2022. Vol. 2, N 1. P. osac002. doi: 10.1093/exposome/osac002
8. Poveda A., Pomares-Millan H., Chen Y., et al. Exposome-wide ranking of modifiable risk factors for cardiometabolic disease traits // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 4088. doi: 10.1038/s41598-022-08050-1
9. Epel E.S. Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? // *Hormones (Athens)*. 2009. Vol. 8, N 1. P. 7–22. doi: 10.14310/horm.2002.1217
10. Juster R.P., McEwen B.S., Lupien S.J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition // *Neurosci Biobehav Rev*. 2010. Vol. 35, N 1. P. 2–16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002
11. Fava G.A., McEwen B.S., Guidi J., et al. Clinical characterization of allostatic overload // *Psychoneuroendocrinology*. 2019. Vol. 108. P. 94–101. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.05.028
12. Picard M., McEwen B.S. Psychological Stress and Mitochondria: A Conceptual Framework // *Psychosom Med*. 2018. Vol. 80, N 2. P. 126–140. doi: 10.1097/PSY.0000000000000544
13. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014. Vol. 69, suppl. 1. P. S4–9. doi: 10.1093/gerona/glu057
14. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // *Nat Rev Cardiol*. 2018. Vol. 15, N 9. P. 505–522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2
15. Furman D., Campisi J., Verdin E., et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span // *Nat Med*. 2019. Vol. 25, N 12. P. 1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
16. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. Vol. 37, N 12. P. 1595–1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595
17. Crofts C.A.P., Zinn C., Wheldon M., Schofield G. Hyperinsulinemia: A unifying theory of chronic disease? // *Diabetes*. 2015. Vol. 1, N 4. P. 34–43. doi: 10.15562/diabetes.2015.19
18. Janssen J.A.M.J.L. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 15. P. 7797. doi: 10.3390/ijms22157797
19. Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г. Гиперинсулинемия и возрастзависимые заболевания: взаимосвязь и подходы к лечению // *Вопросы питания*. 2022. Т. 91, № 3. С. 21–31. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-3-21-31
20. Beal M.F. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration // *Ann Neurol*. 2005. Vol. 58, N 4. P. 495–505. doi: 10.1002/ana.20624
21. Lane R.K., Hilsabeck T., Rea S.L. The role of mitochondrial dysfunction in age-related diseases // *Biochim Biophys Acta*. 2015. Vol. 1847, N 11. P. 1387–1400. doi: 10.1016/j.bbba.2015.05.021
22. Haas R.H. Mitochondrial Dysfunction in Aging and Diseases of Aging // *Biology (Basel)*. 2019. Vol. 8, N 2. P. 48. doi: 10.3390/biology8020048
23. Мартюшев-Поклад А.В., Гулиев Я.И., Казаков И.Ф., и др. Персонализированные инструменты цифровой трансформации здравоохранения: пути совершенствования // *Врач и информационные технологии*. 2021. № 55. С. 4–13.
24. Martyushev-Poklad A., Yankevich D., Petrova M. Improving the Effectiveness of Healthcare: Diagnosis-Centered Care Vs. Person-Centered Health Promotion, a Long Forgotten New Model // *Front Public Health*. 2022. Vol. 10. P. 819096. doi: 10.3389/fpubh.2022.819096
25. Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease // *Curr Opin Gastroenterol*. 2018. Vol. 34, N 2. P. 71–80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423
26. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy // *BMC Gastroenterol*. 2014. Vol. 14. P. 189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
27. Pfau M.L., Ménard C., Russo S.J. Inflammatory Mediators in Mood Disorders: Therapeutic Opportunities // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018. Vol. 58. P. 411–428. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052823
28. Lukaczer D. Chapter 28. Clinical approaches to gastrointestinal imbalance. The “4R” program. In: Jones D., Quinn S., editors. *Textbook of Functional Medicine*. Gig Harbor, WA: Institute for Functional Medicine, 2005. P. 462–468.
29. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions // *Anim Sci J*. 2020. Vol. 91, N 1. P. e13357. doi: 10.1111/asj.13357
30. Fortea M., Albert-Bayo M., Abril-Gil M., et al. Present and Future Therapeutic Approaches to Barrier Dysfunction // *Front Nutr*. 2021. Vol. 8. P. 718093. doi: 10.3389/fnut.2021.718093
31. Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Наумова В.В., и др. Пищевая аллергия. Диагностика, лечение и профилактика. Екатеринбург: УГМУ, 2021. 113 с.
32. Damas O.M., Garces L., Abreu M.T. Diet as Adjunctive Treatment for Inflammatory Bowel Disease: Review and Update of the Latest Literature // *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019. Vol. 17, N 2. P. 313–325. doi: 10.1007/s11938-019-00231-8
33. Campmans-Kuijpers M.J.E., Dijkstra G. Food and Food Groups in Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Design of the Groningen Anti-Inflammatory Diet (GrAID) // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 4. P. 1067. doi: 10.3390/nu13041067
34. Konijeti G.G., Kim N., Lewis J.D., et al. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet for Inflammatory Bowel Disease // *Inflamm Bowel Dis*. 2017. Vol. 23, N 11. P. 2054–2060. doi: 10.1097/MIB.0000000000001221
35. Staudacher H.M., Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS // *Gut*. 2017. Vol. 66, N 8. P. 1517–1527. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313750
36. Cleasby M.E., Jamieson P.M., Atherton P.J. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities // *J Endocrinol*. 2016. Vol. 229, N 2. P. R67–81. doi: 10.1530/JOE-15-0533

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of Russia No. 186 of 24 April 2018 "Ob utverzhenii Kontseptsii prediktivnoy, preventivnoy i personalizirovannoy meditsiny". Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/>. (In Russ).
2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
3. López-Otín C, Kroemer G. Hallmarks of Health. *Cell*. 2021;184(1):33–63. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.034
4. Kahl KG, Stapel B, Frieling H. Link between depression and cardiovascular diseases due to epigenomics and proteomics: Focus on energy metabolism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;89:146–157. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.09.004
5. Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*. 2005;14(8):1847–1850. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
6. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24–32. doi: 10.1093/ije/dyr236
7. Kalia V, Belsky DW, Baccarelli AA, Miller GW. An exposomic framework to uncover environmental drivers of aging. *Exposome*. 2022;2(1):osac002. doi: 10.1093/exposome/osac002
8. Poveda A, Pomares-Millan H, Chen Y, et al. Exposome-wide ranking of modifiable risk factors for cardiometabolic disease traits. *Sci Rep*. 2022;12(1):4088. doi: 10.1038/s41598-022-08050-1
9. Epel ES. Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? *Hormones (Athens)*. 2009;8(1):7–22. doi: 10.14310/horm.2002.1217
10. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):2–16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002
11. Fava GA, McEwen BS, Guidi J, et al. Clinical characterization of allostatic overload. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;108:94–101. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.05.028
12. Picard M, McEwen BS. Psychological Stress and Mitochondria: A Conceptual Framework. *Psychosom Med*. 2018;80(2):126–140. doi: 10.1097/PSY.0000000000000544
13. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl. 1):S4–9. doi: 10.1093/gerona/glu057
14. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505–522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2
15. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
16. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595
17. Crofts CAP, Zinn C, Wheldon M, Schofield G. Hyperinsulinemia: A unifying theory of chronic disease? *Diabetes*. 2015;1(4):34–43. doi: 10.15562/diabetes.2015.19
18. Janssen JAMJL. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7797. doi: 10.3390/ijms22157797
19. Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Petrova MV, Savitskaya NG. Hyperinsulinemia and age-related diseases: interrelations and approaches to treatment. *Problems of Nutrition*. 2022;91(3):21–31. (In Russ). doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-3-21-31
20. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2005;58(4):495–505. doi: 10.1002/ana.20624
21. Lane RK, Hilsabeck T, Rea SL. The role of mitochondrial dysfunction in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1847(11):1387–1400. doi: 10.1016/j.bbabi.2015.05.021
22. Haas RH. Mitochondrial Dysfunction in Aging and Diseases of Aging. *Biology (Basel)*. 2019;8(2):48. doi: 10.3390/biology8020048
23. Martyushev-Poklad AV, Guliev YaI, Kazakov IF, et al. Person-centered instruments in digital transformation of healthcare: ways to improve. *Medical Doctor and Information Technology*. 2021;(S5):4–13. (In Russ.)
24. Martyushev-Poklad A, Yankevich D, Petrova M. Improving the Effectiveness of Healthcare: Diagnosis-Centered Care Vs. Person-Centered Health Promotion, a Long Forgotten New Model. *Front Public Health*. 2022;10:819096. doi: 10.3389/fpubh.2022.819096
25. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(2):71–80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423
26. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
27. Pfau ML, Ménard C, Russo SJ. Inflammatory Mediators in Mood Disorders: Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:411–428. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052823
28. Lukaczer D. Chapter 28. Clinical approaches to gastrointestinal imbalance. The "4R" program. In: Jones D, Quinn S, editors. *Textbook of Functional Medicine*. Gig Harbor, WA: Institute for Functional Medicine; 2005. P.462–468.
29. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020;91(1):e13357. doi: 10.1111/asj.13357
30. Fortea M, Albert-Bayo M, Abril-Gil M, et al. Present and Future Therapeutic Approaches to Barrier Dysfunction. *Front Nutr*. 2021;8:718093. doi: 10.3389/fnut.2021.718093
31. Lepeshkova TS, Belyukov EK, Naumova VV, et al. *Food allergy. Diagnosis, treatment and prevention*. Ekaterinburg: USMU; 2021. 113 p. (In Russ).
32. Damas OM, Garces L, Abreu MT. Diet as Adjunctive Treatment for Inflammatory Bowel Disease: Review and Update of the Latest Literature. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(2):313–325. doi: 10.1007/s11938-019-00231-8
33. Campmans-Kuijpers MJE, Dijkstra G. Food and Food Groups in Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Design of the Groningen Anti-Inflammatory Diet (GrAID). *Nutrients*. 2021;13(4):1067. doi: 10.3390/nu13041067
34. Konijeti GG, Kim N, Lewis JD, et al. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):2054–2060. doi: 10.1097/MIB.0000000000001221
35. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut*. 2017;66(8):1517–1527. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313750
36. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol*. 2016;229(2):R67–81. doi: 10.1530/JOE-15-0533

ОБ АВТОРАХ

* **Мартюшев-Поклад Андрей Васильевич**, к.м.н.;
адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д, 25, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1193-1287>;
eLibrary SPIN: 3505-7526; e-mail: avmp2007@gmail.com

Янкевич Дмитрий Станиславович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>;
eLibrary SPIN: 6506-8058; e-mail: yanson_d@mail.ru

Савицкая Наталия Геннадьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-1632>;
eLibrary SPIN: 1459-6085; e-mail: elirom@mail.ru

Петрова Марина Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>;
eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mail@petrovamv.ru

AUTHORS' INFO

* **Andrey V. Martyushev-Poklad**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 25, Bldg 2, Petrovka str., 107031 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1193-1287>;
eLibrary SPIN: 3505-7526; e-mail: avmp2007@gmail.com

Dmitry S. Yankevich, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>;
eLibrary SPIN: 6506-8058; e-mail: yanson_d@mail.ru

Nataliya G. Savitskaya, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-1632>;
eLibrary SPIN: 1459-6085; e-mail: elirom@mail.ru

Marina V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>;
eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mail@petrovamv.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author