

Пожизненное ограничение калорийности питания и выработка интерлейкина-6 жировой тканью: влияние на возрастное снижение физической работоспособности у пожилых крыс.

Tongjian You,¹ William E. Sonntag² Xiaoyan Leng³ and Christy S. Carter⁴

¹Департамент физической культуры и диетологии, Школа общественного здоровья и здравоохранения, Университет штата Нью-Йорк в Буффало.

Департаменты ²физиологии, фармакологии и ³биостатистических исследований подразделения общественного здоровья и здравоохранения, Медицинская Школа Университета Уэйк Форест, Уинстон-Салем, штат Северная Каролина.

⁴Отделение возрастных и гериатрических исследований, Институт по проблемам старения Университета штата Флорида, Образовательно-клинический Центр, Гейнсвилл, Флорида.

В данной работе мы исследовали влияние ограничения калорийности питания на физическую работоспособность грызунов при старении и то, сопровождается ли этот эффект уменьшением выработки провоспалительных цитокинов висцеральной жировой тканью. Анализ композиционного состава тела, стандартизированные исследования физической работоспособности, *in vitro* выработка цитокинов жировой тканью, а также уровень циркуляции маркеров воспаления были оценены у крыс мужского пола линии Fisher-344, получающих питание без ограничений (БО, *ad libitum*) в возрасте 18, 24 и 29 месяцев. У БО крыс весовое соотношение жира и мышечной ткани с возрастом растет, а физическая работоспособность уменьшается. По сравнению с ними, крысы, получающие питание с ограничением калорийности (ОК), имеют меньшую массу жира, меньшее весовое соотношение жира и мышечной ткани, более низкий уровень выработки интерлейкина-6 жировой тканью и С-реактивного белка (СРБ) в плазме, а также более высокий уровень физической работоспособности. Потому уменьшение калорийности питания может стать эффективным методом улучшения физической формы в пожилом возрасте, что, возможно, является последствием уменьшения выработки провоспалительных цитокинов жировой тканью.

В организме человека возрастные изменения композиционного состава тела, включая повышение содержания жира и уменьшение мышечной массы (саркопения) связывают с уменьшением физического функционирования согласно стандартизированным измерениям физической работоспособности (1-4). Частично эти изменения могут быть связаны с ростом воспалений, более того, несколько эпидемиологических и экспериментальных исследований (5-8) обозначили связь между воспалением, уменьшением физического функционирования и ростом инвалидности пожилых пациентов. Выдвинуто предположение, что провоспалительные цитокины, в особенности интерлейкин-6 (ИЛ-6), может вызывать ускорение мышечного катаболизма, что ведет к саркопении и ухудшению физического состояния (9,10). Данные исследования подтверждают, что потеря мышечной массы при старении в значительной мере связана с одновременным ростом жировой массы (11). В настоящее время широко распространено мнение, что жировая ткань является эндокринным органом, который выделяет ряд воспалительных цитокинов (12). Также известно, что висцеральный жир является главным источником продукции ИЛ-6 и что концентрация ИЛ-6 строго взаимосвязана с системным воспалением (13). Потому в свете исследования возможностей продления жизни внимание исследователей сосредоточено на

исследовании выработки цитокинов жировой тканью для лучшего понимания влияния этого процесса на воспалительный статус. Т.о. повышение отложения жира, в особенности висцерального жира (что происходит при старении), может быть важным фактором на пути, ведущем к возникновению физической недееспособности.

Мероприятия, препятствующие возрастному увеличению жировой массы, могут затормаживать снижение физической работоспособности, т.о. замедляя прогрессирование инвалидности. В связи с большими временными, финансовыми затратами, а также этическими ограничениями до настоящего времени проводилось лишь несколько долгосрочных клинических исследований на эту тему, исследующих биологические механизмы в течение всего срока жизни пациентов. В то же время существует большое количество литературы касательно влияния долгосрочного ограничения калорийности питания животных на различные возрастные патофизиологические изменения. Ограничение калорийности питания – единственное негенетическое воздействие, которое неизменно замедляет скорость старения млекопитающих (14,15). Стандартный режим ограничения калорийности питания, обычно используемый в исследованиях на экспериментальных животных, – 40% уменьшение калорийности (с сохранением всех питательных элементов) в течение всего срока жизни по сравнению с животными, получающими обычное питание. В течение всего срока жизни у грызунов, находящихся на низкокалорийной диете, наблюдается а) снижение роста жировой ткани (16); б) снижение уровня воспалительных маркеров (17); в) рост двигательной активности (18). Более того, долгосрочное ограничение калорийности питания также уменьшает рост жировой ткани и уровень воспалительных маркеров в человеческом организме (19-21). В настоящее время нет данных, связывающих эффект торможения возрастных изменений: увеличения массы жировой ткани и роста уровня воспалительных маркеров в плазме, – на уменьшение физической активности в течение всего срока жизни.

С целью лучшего понимания этих зависимостей в данной работе мы использовали утвержденную доклиническую модель оценки уменьшения физической функциональности крыс, находящихся на обычном питании, концептуально аналогичную методам оценки функциональности человеческого организма, что важно для изучения развития физической недееспособности. Используя эту модель, ранее мы показали, что физическая работоспособность снижается при старении, и что по основным показателям можно прогнозировать сроки жизни (22).

Т.о. ожидается, что низкокалорийное питание помимо продления жизни может также оказывать эффект на увеличение продолжительности здоровой жизни. Для исследования мы выбрали крыс мужского пола линии Fisher-344 (F344 x BN), т.к. возрастные изменения веса и процента жировой ткани, ведущие к спаду физической активности, которые демонстрирует данный штамм, аналогичны процессам, происходящим в человеческом организме (22). Целью данного исследования является установление влияния долгосрочной низкокалорийной диеты на уменьшение физической работоспособности взрослых крыс и исследование вклада выработки цитокинов жировой тканью на эти процессы.

Описание эксперимента

Животные

66 самцов серых крыс (F344 x BN) были приобретены в Национальном Институте по проблемам старения (Индианаполис). Животных доставили в лабораторию в возрасте 18-29 месяцев и разместили в условия 12-часового цикла свет/темнота в стерильной лаборатории, аккредитованной Американской Ассоциацией по аккредитации лабораторных животных. 40% ограничение калорийности питания постепенно вводилось в течение более чем 2-недельного срока в Национальном Институте по проблемам старения, начиная с 14-недельного срока жизни, и продолжалось в том же темпе по прибытии в нашу лабораторию. Группу ОК кормили NIH-31/NIA диетой с сохранением всех питательных элементов, содержащихся в корме крыс, получающих неограниченное питание. Крысы БО имели постоянный неограниченный доступ к пище. Все

протоколы были одобрены Комитетом по институциональному уходу за животными и их использованию Уэйк-Форестского университета.

Схема и порядок проведения исследования

Исследование охватывает следующие группы: крысы с неограниченным питанием (БО): N=34 (18-месячные: N=12, 24-месячные: N=11, 29-месячные: N=11); животные с ограничением калорийности питания (ОК): N=32 (18-месячные: N=11, 24-месячные: N=10, 29-месячные: N=11). После доставки животных соблюдение диеты продолжалось в течение 2 месяцев периода содержания до дня смерти. Крысы, получающие питание с ограничением калорийности, имели доступ к пище с 15.00 до 17.00. По прибытию в лабораторию акклиматизация происходила в течение двух недель, все процедуры были завершены в течение шести недель после адаптации. Для начала проводились исследования физической работоспособности животных: сила захвата лапы, наклонная доска, скорость плавания, - с зазором между тестами в один день. Через две недели после тестирования композиционный состав тела был оценен с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА); двумя неделями позже животные были умерщвлены для сбора образцов плазмы и жировой ткани. В течение эксперимента двое животных умерли (один по неустановленной причине и второй – от анестезии, используемой при проведении ДЭРА) в группе 29-месячных БО мышей; все остальные животные были умерщвлены по завершении исследования.

Методы оценки физической работоспособности

Сила захвата

Сила захвата лапы была определена с помощью автоматизированного измерителя силы захвата лапы (Columbus Instruments, Columbus, OH). Животное подвешивали за хвост над зажимным кольцом. После примерно трех секунд его медленно опускали к кольцу на расстоянии, достаточном для захвата кольца передней лапой. Тело животного быстро возвращали в горизонтальное положение и тянули за хвост до тех пор, пока связь с зажимным кольцом разрывалась. Средняя сила в граммах была определена с помощью компьютеризированного электронного измерителя напряжения, подключенного к зажимному кольцу.

Наклонная доска

Эта процедура определяет тонус мускулов и выносливость животных. Животное помещали на наклонную доску, ориентированную под углом 60 градусов к мату (10 см толщиной) и расположенную над ним на высоте 1 м. Время падения фиксировалось с максимальным временем ожидания 5 минут.

Скорость плавания

Измерения скорости плавания проводилось в водном лабиринте Морриса. Бассейн представляет собой пластмассовый бак (High Country Plastics, Idaho Falls, ID), 167 см в диаметре и 76 см высотой. Бак наполнялся на высоту 60 см водой (24-28C), замутненной путем добавления нетоксичной порошковой темперы (Palmer Paint Products, Troy, MI). Во время исследования крыса помещалась в бассейн на 60 секунд. Преодоленная дистанция определялась в сантиметрах с помощью автоматической системы слежения (EthoVision, Noldus, The Netherlands). Система слежения получала изображения с камеры, находящейся на высоте 3 м над поверхностью воды, и заносила полученные данные в компьютер, подсоединенный к камере.

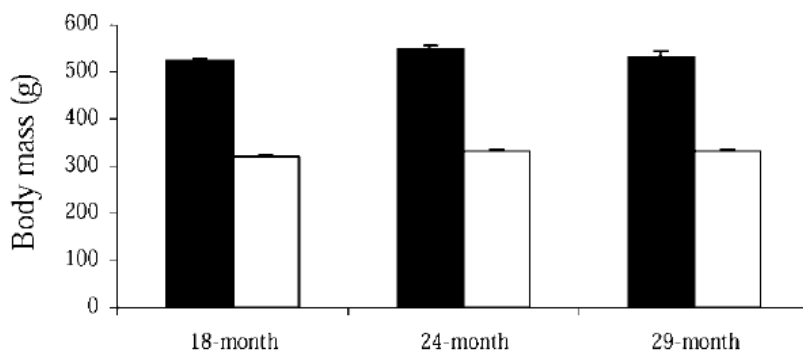
Композиционный состав тела

Вес тела каждого животного фиксировался в день исследования. Общая масса тела, мышечная масса тела, жировая масса, процент содержания жира, массовое соотношение жира и мышечной ткани были получены с помощью программного обеспечения для мелких животных на ДЭРА сканере для человека (Delphi A; Hologic, Inc., Bedford, MA). Перед сканированием животные получали анестезию: комбинация кетамин/ксилазин (60 мг кетамина на 1 кг ксилазина, 5 мг/кг внутривенно). Был определен композиционный состав тела 65 животных (сканограмма одного животного из группы ОК (29-месячного) была утеряна).

Отбор образцов и анализ

В день сбора ткани животные были умерщвлены путем декапитации. Вся кровь была собрана и отцентрифугирована при 3000xg. Сыворотка была отделена и хранилась при -18С для дальнейших исследований С-реактивного белка (СРБ). Брюшная полость была вскрыта, периренальный и эпидидимальный жир были извлечены и взвешены. Фрагменты измельченной периренальной жировой ткани (5-10 мг каждый, общим весом 200 мг) были помещены в среду 199 (Invitrogen, Carlsbad, CA), содержащую 1% альбумина (Serologicals, Norcross, GA), pH 7.4, и выдержаны на водяной бане при 37С под атмосферой 95% O₂/5% CO₂ в течение трех часов. По окончании инкубации образцы были собраны и заморожены при -80С для анализа на содержание интерлейкина-1 бета (ИЛ-1б) и ИЛ-6. Длинный разгибатель пальцев (быстрогокращающийся) и камбаловидная мышца (медленно сокращающаяся) правой задней конечности были извлечены и взвешены. Выработка ИЛ-1б и ИЛ-6 жировой тканью была измерена с помощью LincoPlex теста для измерения цитокинов (Linco Diagnostic Services (St. Charles, MO)). Уровень СРБ был определен с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (BD Biosciences, San Diego, CA).

A



B

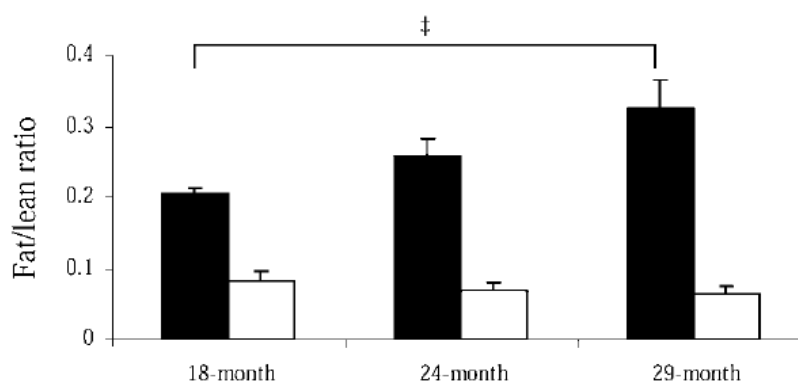


Figure 1. Body composition in ad libitum (filled bars) and calorie restricted (open bars) rats aged 18, 24, and 29 months. $^{\ddagger}p < .01$ for 18-month-old versus 29-month-old rats in the ad libitum-fed group.

Рисунок 1. Композиционный состав тела БО крыс (закрашенные столбцы) и ОК крыс (пустые столбцы) в возрасте 18, 24 и 29 месяцев. Статистическая значимость $p < .01$ для 18-месячных крыс в зависимости от 29-месячных крыс.

Обработка статистических данных

Обработка статистических данных проводилась с использованием SAS 9.1 для Windows (Cary, NC). Все данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. Дисперсионный анализ (ANOVA) использовался для исследования эффектов старения, типа питания, а также взаимодействия соотношения старение*тип питания на композиционный состав тела, мышечный вес, определение количества висцерального жира, воспалений и физической работоспособности. Сравнительный анализ проводился с использованием критериев Бонферрони. Тесты физической работоспособности были скорректированы относительно массы тела. Данные теста наклонной доски не были равномерно распределены, потому использовалась обычная логистическая регрессия, в которой данные были упорядочены по трем категориям (< 0.38 , $0.38-0.86$, и > 0.86 с/кг). Статистическая значимость $p < .05$ для всех исследований.

Результаты

Композиционный состав тела

Данные по композиционному составу тела представлены на Рис. 1. Было установлено значительное влияние соотношения факторов возраста и типа питания на массу нежировых тканей, массу жировых тканей и соотношение жировой и мышечной ткани. Сравнительный анализ на основе критериев Бонферрони использовался для измерения композиционного состава тела каждого животного. Вес тела, масса нежировой ткани, масса жировой ткани и соотношение жировой и мышечной ткани для ОК крыс были значительно ниже в сравнении с группой БО. В БО группе масса тела с возрастом не менялась. Но композиционный состав изменился значительно. Между 18 и 29 месяцами жизни было зафиксировано значительное увеличение жировой массы и уменьшение нежировой, в то время как между 24 и 29 месяцами наблюдалась потеря мышечной массы, причем масса жировой ткани осталась прежней. Это отражено в увеличении соотношения жира и мышечной ткани с возрастом. В ОК группе композиционный состав тела с возрастом не менялся.

Table 1. Hind-Limb Muscle Weight in Ad Libitum-Fed (AL) and Calorie-Restricted (CR) Rats Aged 18, 24, and 29 Months

Muscle Weight	18 Months	24 Months	29 Months
EDL, mg			
AL	204 \pm 4*	197 \pm 3*	159 \pm 5
CR	150 \pm 3 [†]	158 \pm 4 [†]	146 \pm 3
SOL, mg			
AL	180 \pm 5	161 \pm 4	144 \pm 7 [‡]
CR	124 \pm 4 [†]	135 \pm 6 [†]	123 \pm 4

Notes: * $p < .01$ compared with 29-month-old rats.

[†] $p < .01$ compared with AL rats.

[‡] $p < .05$ compared with 18-month-old rats.

EDL = extensor digitorum longus; SOL = soleus.

Мышечная масса

Данные по мышечной массе представлены в Таблице 1. Было выявлено значительное влияние соотношения факторов возраста и типа питания на массу длинного разгибателя пальцев и камбаловидной мышцы. Сравнительный анализ на основе критериев Бонферрони использовался для измерения каждого вида мышц. Вес обоих типов мышц был значительно ниже в ОК группе по сравнению с БО группой в возрасте 18 и 24 месяцев. Однако в возрасте 29 месяцев разница мышечной массы в двух группах уже не была столь большой. В БО группе масса длинного разгибателя пальцев у 29-месячных крыс была ниже, чем у 18 и 24-месячных особей, в то время как масса камбаловидной мышцы у 24 и 29-месячных особей была ниже, чем у 18-месячных. В ОК группе масса обоих типов мышц с возрастом не менялась.

Воспалительные цитокины

Выработка ИЛ-1 β и ИЛ-6 жировой тканью и уровень СРБ в плазме указаны в Таблице 2. В то время как выработка ИЛ-6 и уровень СРБ в ОК группе был значительно ниже по сравнению с БО группой, с возрастом эти значения в обеих группах не менялись. Во всех возрастных группах выработка ИЛ-6 и уровень СРБ в группе ОК был на 22.9% и 8.7% ниже, чем в БО группе.

Физическая работоспособность

Данные по физической работоспособности (относительно массы тела) указаны на Рис. 2. Для всех возрастов ОК группа показала лучшие результаты в тестах на наклонной доске, силе захвата и скорости плавания. Для обеих групп сила захвата 29-месячных особей была ниже в сравнении с 18-месячными, и время падения 29-месячных крыс было ниже в сравнении с крысами в возрасте 24 месяцев.

Table 2. Secretion of IL-1 β and IL-6 From Adipose Tissue and Circulating CRP Levels in Ad Libitum-Fed (AL) and Calorie-Restricted (CR) Rats at Age 18, 24, and 29 Months

Cytokine/Inflammatory Marker	18 Months	24 Months	29 Months
IL-1 β secretion, pg/mL			
AL	18.5 \pm 1.9	17.1 \pm 1.6	13.9 \pm 2.3
CR	16.0 \pm 1.3	17.5 \pm 2.6	15.9 \pm 1.5
IL-6 secretion, pg/mL			
AL	806 \pm 110	727 \pm 89	931 \pm 216
CR*	599 \pm 84	622 \pm 108	660 \pm 74
Serum CRP, μ g/mL			
AL	67.4 \pm 2.6	67.9 \pm 1.9	66.8 \pm 3.3
CR*	61.2 \pm 2.6	59.3 \pm 2.6	63.9 \pm 3.8

Notes: * $p < .05$ compared with AL rats (three age groups combined).

IL-1 β = interleukin-1 beta; IL-6 = interleukin-6; CRP = C-reactive protein.

Обсуждение результатов

Данная работа исследует зависимости изменения композиционного состава тела, выработки цитокинов жировой тканью и уменьшения физической работоспособности самцов крыс в контексте низкокалорийной диеты, известной как основной фактор увеличения продолжительности жизни и уменьшения отложения жировой ткани. Мы выявили, что низкокалорийное питание уменьшает секрецию ИЛ-6 и маркера воспаления – С-реактивного белка жировой тканью. По нашим данным это первое исследование, выявившее влияние низкокалорийного питания на уменьшение выработки ИЛ-6 висцеральной жировой тканью и, в дополнение, на рост физической активности.

В БО группе было выявлено значительное увеличение соотношения жировой и мышечной ткани с возрастом. Но в ОК группе этот эффект не наблюдался. Напротив, нежировая масса с возрастом увеличивалась. Предыдущие долгосрочные исследования самцов крыс F344 показали, что при старении в БО группе сначала снижается жировая масса, а затем – мышечная (16,23). В дополнение, обе группы питания продемонстрировали прогрессивную саркопению в позднем возрасте (24), и уменьшение конечной массы тела с продолжительностью около 100 дней (25). Однако, в данном исследовании мы не наблюдали таких фактов. Эти различия могут быть объяснены несколькими причинами. Во-первых, условия настоящего исследования не позволяют нам наблюдать разницу в композиционном составе тела крыс с разницей в возрасте < 5 месяцев. Потому невозможно выявить изменения в составе тела последовательно в течение пожилого возраста. Во-вторых, мы изучали ограниченный промежуток жизни животных, и эти изменения, указанные в предыдущих стадиях, могли произойти у животных на дальнейших сроках жизни. В-третьих, могут быть различия в штаммах инбредных F344 крыс и F344 x BN гибридных крыс. В настоящем исследовании не наблюдалось различий в выработке ИЛ-6 или ИЛ-1 β жировой тканью или уровнем СРБ в течение жизни обеих групп. Основываясь на данных увеличения массы жировой ткани, секреции ИЛ-6, следует ожидать повышенного уровня воспаления в БО группе в сравнении с ОК группой. Также исследование выявило ухудшение физической активности в обеих группах при достижении пожилого возраста.

Рисунок 2. Физическая активность в БО группе (закрашенные столбцы) и ОК группе (пустые столбцы) у крыс в возрасте 18, 24 и 29 месяцев. Влияние типа питания: $p < .01$ для ОК группы в зависимости от БО группы во всех трех измерениях; влияние возраста: $p < .05$ для 24-месячных особей в сравнении с 29-месячными, $p < .01$ для 18-месячных в сравнении с 29-месячными.

Предполагается, что позитивное влияние ограничения калорийности питания на физическую активность происходит путем улучшения скорее некоторых аспектов качества мышечной ткани, чем количества. Этот факт подтверждается тем, что в сравнении с БО группой животные ОК группы, имеющие меньшую мышечную массу и массу нежировой ткани, показали лучшие результаты при тестировании физической активности. Все же неизвестно, насколько самостоятельно

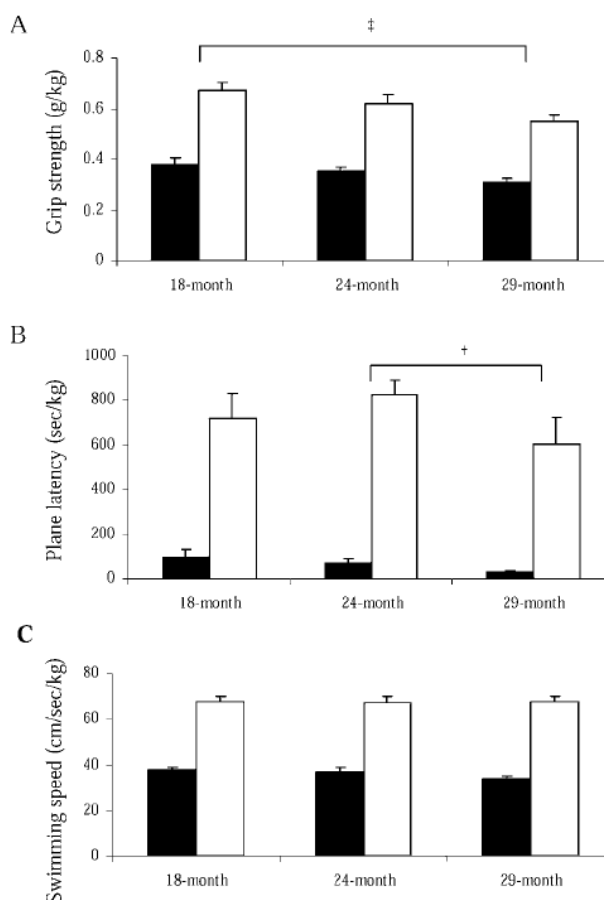


Figure 2. Physical performance in ad libitum (AL, filled bars) and calorie restricted (CR, open bars) rats aged 18, 24, and 29 months. Main diet effects: $p < .01$ for CR versus AL animals in all three measures; main age effects: $^1p < .05$ for 24-month-old versus 29-month-old rats, $^2p < .01$ for 18-month-old versus 29-month-old rats.

влияет жировая ткань на мышечную функцию и физическую активность мышей при старении. Хотя специфика механизма не определена, предполагается, что провоспалительные цитокины, в особенности ИЛ-6, вызывают ускорение мышечного катаболизма, приводящее к саркопении и недееспособности (9,10). *In vitro* и *in vivo* исследования на животных демонстрируют, что внутриклеточная деградация белка происходит посредством одного из трех протеолитических механизмов: лизосомального, убихитин-зависимого или кальпаин-зависимого (26). Убихитин-зависимый механизм может являться причиной ускоренного протеолиза в ослабленном организме, что связано с выработкой ИЛ-6. Регуляция провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 и альфа-фактора некроза опухоли (ФНО), увеличивает экспрессию гена убихитина в камбаловидной мышце (27,28), в то время как ИЛ-6 вызывает рост активности убихитин-специфической протеазы в культивируемых мышечных трубках (29). Более того, регуляция ИЛ-6 вызывает мышечную атрофию (30), в то время как введение антител к рецепторам ИЛ-6 предотвращает мышечную атрофию (31,32). Кроме того, мышечная атрофия наблюдалась в ИЛ-6 трансгенных мышах и была связана с ростом уровня информационной РНК убихитина (32). Недавние исследования показали, что в отсутствие системных изменений ИЛ-6 введение ИЛ-6 в скелетную мышцу грызунов приводит к мышечной атрофии путем изменения баланса внутриклеточного сигнала, регулируемого фактором роста, в пользу более катаболического процесса (10). Касательно роли фактора роста в механизме саркопении и воспаления (33) требуется больше исследований для разъяснения связи между провоспалительными цитокинами и фактором роста, а также их роли в мышечной атрофии и функциональных нарушениях.

Данные настоящей статьи согласуются с данными опубликованных клинических исследований. Как у мужчин, так и у женщин в возрасте с 25 до примерно 65 лет наблюдается прогрессивное увеличение содержания жира в организме с последующим уменьшением массы тела. Уменьшение массы нежировой ткани с возрастом ведет к саркопеническому ожирению людей пожилого возраста (34,35). Это увеличение связано с ростом уровня воспалительных маркеров в плазме и уменьшением физической работоспособности (34-36). Однако до настоящего времени не проводилось каких-либо долгосрочных клинических исследований уменьшения содержания жира в организме с целью предупреждения потери физической работоспособности и, что более важно (исходя из гериатрических перспектив), такие исследования не проводились на пациентах более пожилого возраста (>65 лет). Хотя традиционное ограничение калорийности питания на 40% в течение всего срока жизни подавляет снижение физической работоспособности крыс при старении, это, возможно, будет неприемлемо для большинства людей, особенно пожилого возраста, исходя из питательности и выполнимости соблюдения такого способа питания. Т.к. до сих пор не проводилось рандомных исследований касательно влияния ограничения калорийности питания на смертность пожилых пациентов, имеют место разногласия касательно условий, в которых пожилые пациенты должны сбрасывать вес (37,38). Также не проводилось каких-либо систематических исследований эффекта ОК, вводимого на различных возрастных стадиях жизни.

В краткосрочных клинических исследованиях мероприятия, проводимые с целью уменьшения массы тела (такие как ОК и физические упражнения) для пожилых пациентов, выявили улучшение показателей состояния здоровья и ослабление снижения физической работоспособности (39,40). В последние годы несколько опубликованных докладов исследований Системы комплексной оценки долгосрочной эффективности ограничения калорийности питания (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE)) продемонстрировали, что как диета, так и упражнения, вводимые в группе пожилых пациентов (мужчин и женщин), не страдающих ожирением, ведет к улучшению функционирования скелетной мышцы и снижению уровня маркеров оксидативного стресса (41-45). Главным возражением всем данным исследованиям является то, что даже при меньшем проценте ограничения калорийности питания тем не менее наблюдалась значительная потеря мышечной массы, и долгосрочные клинические проявления не совсем интерпретированы.

Потому необходимо продолжать исследования на животных, что важно для установления полной картины влияния ограничения калорийности питания на людей до того, как эти мероприятия могут быть рекомендованы широкой группе людей пожилого возраста как меры по предотвращению возрастного снижения активности. К примеру, несмотря на явную связь между изменением композиционного состава тела и уменьшением физической активности, исследования

на крысах, которые стали получать 40% ОК на позднем этапе жизни (18 месяцев), не выявили, что эти меры ведут к каким-либо улучшениям показателей здоровья либо продолжительности жизни, а наоборот, могут приблизить момент смерти (46). Эффект влияния на физическую работоспособность неизвестен. А также не проводилось систематических измерений влияния различных режимов ОК, которые вводились в течение различных периодов жизни.

По сравнению со стандартным режимом ОК варианты диеты могут привести к лучшим результатам с сохранением положительного эффекта в отношении физической работоспособности. К примеру, недавние исследования показали, что более умеренная диета с 8% ОК, что является более применимым в отношении людей, имела положительный эффект касательно оксидативного стресса и привела к уменьшению уровня провоспалительных биомаркеров в плазме (47). Потому преคลินิกские исследования такого режима питания (8% ОК) могли бы быть познавательны и полезны для применения. Т.к. рандомные исследования влияния потери веса на смертность пожилых пациентов не проводились, имеют место разногласия касательно условий, в которых пожилые пациенты должны сбрасывать вес.

Краткие выводы

Долгосрочное ограничение калорийности питания снижает массу жира, массу нежировых тканей и процентное содержание жира у крыс мужского пола линии Fisher-344. В то время как в группе БО с возрастом соотношения масс жировой и нежировой тканей менялось, в группе ОК это не наблюдалось. Ограничение калорийности питания способствовало уменьшению выработки цитокинов жировой тканью и снижению уровня провоспалительных маркеров в плазме, предотвращая возрастные уменьшения силы захвата лапы и времени удержания на наклонной плоскости, а также улучшению скорости плавания у старых крыс. Последующие исследования следует сфокусировать на других биологических факторах, которые связывают изменения композиционного состава тела и физической работоспособности при изменении образа жизни во время старения.

Acknowledgements

This study was supported as a pilot study (to Tongjian You) by National Institutes of Health (NIH) grant P30-AG-21332 (Wake Forest University Claude D. Pepper Older Americans Independence Center). This work was also supported by NIH grant P01-AG-11370 (to William E. Sonntag). We thank Drs. Barbara Nicklas, Stephen Kritchevsky, and Marco Pahor for their support and Colleen Bennett, Karin Murphy, Christina Spencer, Jerryann Weddle, and Kelly Horton for their technical assistance.

Correspondence

Address correspondence to Tongjian You, PhD, Department of Exercise and Nutrition Sciences, School of Public Health and Health Professions, The State University of New York at Buffalo, 214A Kimball Tower, Buffalo, NY 14214. E-mail: tyou@buffalo.edu

References

1. Sternfeld B, Ngo L, Satariano WA, Tager IB. Associations of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;156:110-121.
2. Broadwin J, Goodman-Gruen D, Slymen D. Ability of fat and fat-free mass percentages to predict functional disability in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1641-1645.

3. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:323-330.
4. Visser M, Langlois J, Guralnik JM, et al. High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:584-590.
5. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:639-646.
6. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999;106:506-512.
7. Penninx BWJH, Kritchewsky SB, Newman AB, et al. Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1105-1113.
8. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2004;59A:242-248.
9. Fiatarone MA, Evans WJ. The etiology and reversibility of muscle dysfunction in the aged. *J Gerontol.* 1993;48:77-83.
10. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol.* 2005;98:911-917.
11. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:437-448.
12. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-2556.
13. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007;56:1010-1013.
14. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr.* 1935;10:63-79.
15. Sprott RL. Diet and calorie restriction. *Exp Gerontol.* 1997;32:205-214.
16. Bertrand HA, Lynd FT, Masoro EJ, Yu BP. Changes in adipose mass and cellularity through the adult life of rats fed ad libitum or a life-prolonging restricted diet. *J Gerontol.* 1980;35:827-835.
17. Pahlavani MA. Intervention in the aging immune system: influence of dietary restriction, DHEA, melatonin, and exercise. *Age.* 1998;21:153-173.
18. Duffy PH, Feuers RJ, Leakey JA, Nakamura K, Turturro A, Hart RW. Effect of chronic caloric restriction on physiological variables related to energy metabolism in the male Fischer 344 rat. *Mech Ageing Dev.* 1989;48:117-133.
19. Fontana L, Villareal DT, Weiss EP, et al. Calorie restriction or exercise: effects on coronary heart disease risk factors. A randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E197-E202.
20. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:6659-6663.
21. Meyer TE, Kovacs SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:398-402.

- 22.Carter CS, Sonntag WE, Onder G, Pahor M. Physical performance and longevity in aged rats. *JGerontolBiolSciMedSci*. 2002;57A:B193-B197.
- 23.Yu BP, Masoro EJ, Murata I, Bertrand HA, Lynd FT. Life span study of SPF Fischer 344 male rats fed ad libitum or restricted diets: longevity, growth, lean body mass and disease. *J Gerontol*. 1982;37:130-141.
- 24.Hepple RT, Baker DJ, Kaczor JJ, Krause DJ. Long-term caloric restriction abrogates the age-related decline in skeletal muscle aerobic function. *FASEB J*. 2005;19:1320-1322.
- 25.Black BJ Jr, McMahan CA, Masoro EJ, Ikeno Y, Katz MS. Senescent terminal weight loss in the male F344 rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:R336-R342.
- 26.Attaix D, Aurousseau E, Combaret L, et al. Ubiquitin-proteasomedependent proteolysis in skeletal muscle. *Reprod Nutr Dev*. 1998;38:153-165.
- 27.Llovera M, Garcia-Martinez C, Agell N, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependent proteolytic system in rat soleus muscles. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;230:238-241.
- 28.Llovera M, Carbo N, Lopez-Soriano J, et al. Different cytokines modulate ubiquitin gene expression in rat skeletal muscle. *Cancer Lett*. 1998;133:83-87.
- 29.Ebisui C, Tsujinaka T, Morimoto T, et al. Interleukin-6 induces proteolysis by activating intracellular proteases (cathepsins B and L, proteasome) in C2C12 myotubes. *Clin Sci (Lond)*. 1995;89:431-439.
- 30.Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van den Bergh A, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation*. 2005;111:996-1005.
- 31.Fujita J, Tsujinaka T, Yano M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents muscle atrophy in colon-26 adenocarcinoma-bearing mice with modulation of lysosomal and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways. *Int J Cancer*. 1996;68:637-643.
- 32.Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest*. 1996;97:244-249.
- 33.Axelsson J, Qureshi AR, Divino-Filho JC, et al. Are insulin-like growth factor and its binding proteins 1 and 3 clinically useful as markers of malnutrition, sarcopenia and inflammation in end-stage renal disease? *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:718-726.
- 34.Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation—results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:428-434.
- 35.Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *JApplPhysiol*. 2007;102:919-925.
- 36.Zoico E, Di Francesco V, Guralnik JM, et al. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:234-241.
- 37.McTigue KM, Hess R, Ziouras J. Obesity in older adults: a systematic review of the evidence for diagnosis and treatment. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:1485-1497.
- 38.Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S, American Society for Nutrition, NAASO, The Obesity Society. Obesity in older adults: technical review and position statement

of the American Society for Nutrition and NAAO, The Obesity Society. *Obes Res.* 2005;13:1849–1863.

39. Miller GD, Nicklas BJ, Davis C, Loeser RF, Lenchik L, Messier SP. Intensive weight loss program improves physical function in older obese adults with knee osteoarthritis. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:1219–1230.

40. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1501–1510.

41. Pittas AG, Das SK, Hajduk CL, et al. A low-glycemic load diet facilitates greater weight loss in overweight adults with high insulin secretion but not in overweight adults with low insulin secretion in the CALERIE Trial. *Diabetes Care.* 2005;28:2939–2941.

42. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, et al. Washington University School of Medicine CALERIE Group. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1033–1042.

43. Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, et al. Washington University School of Medicine CALERIE Group. One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61A:943–950.

44. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:1539–1548.

45. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, et al. Washington University School of Medicine CALERIE Group. Lower extremity muscle size and strength and aerobic capacity decrease with caloric restriction but not with exercise-induced weight loss. *J Appl Physiol.* 2007;102: 634–640.

46. Lipman RD, Smith DE, Blumberg JB, Bronson RT. Effects of caloric restriction or augmentation in adult rats: longevity and lesion biomarkers of aging. *Aging (Milano)*. 1998;10:463–470.

47. Kalani R, Judge S, Carter C, Pahor M, Leeuwenburgh C. Effects of caloric restriction and exercise on age-related, chronic inflammation assessed by C-reactive protein and interleukin-6. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61A:211–217.

Received January 30, 2007

Accepted June 1, 2007

Decision Editor: Huber R. Warner, PhD