

Интервальное голодание.

Часть 2. Эффективность и безопасность*

М.В. Алташина¹, Е.В. Иванникова^{✉2}, Е.А. Трошина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Вопрос эффективных способов лечения ожирения у лиц разного возраста неизбежно затрагивает диетологические принципы. В настоящее время определенный интерес представляет интервальное голодание. Существует несколько вариантов интервального голодания, общая черта которых – периодические временные перерывы в приеме пищи. В обзоре проведена оценка результатов исследований эффективности подобного ограничительного рациона у пациентов с различными патологиями.

Ключевые слова: интервальное голодание, ожирение, жировая ткань, дислипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Алташина М.В., Иванникова Е.В., Трошина Е.А. Интервальное голодание. Часть 2. Эффективность и безопасность. Терапевтический архив. 2024;96(10):984–991. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202884

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Intermittent fasting: Effectiveness and safety. A review

Marina V. Altashina¹, Ekaterina V. Ivannikova^{✉2}, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The question of effective ways to treat obesity in people of different ages inevitably affects nutritional principles. Currently, intermittent fasting is of particular interest. There are several variants of intermittent fasting, the common feature of which is periodic temporary breaks in food intake. This review assessed the results of studies on the effectiveness of such a restrictive diet in patients with various pathologies.

Keywords: intermittent fasting, obesity, adipose tissue, dyslipidemia, insulin resistance, diabetes mellitus, cardiovascular diseases

For citation: Altashina MV, Ivannikova EV, Troshina EA. Intermittent fasting: Effectiveness and safety. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):984–991. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202884

Введение

Ожирение представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, потому что ассоциировано с рядом патологий, в частности с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), когнитивными дисфункциями и патологией опорно-двигательного аппарата. Потеря массы тела (МТ) снижает риск развития данных заболеваний [1], а также увеличивает продолжительность жизни (ПЖ) [2]. Учитывая стойкое увеличение числа лиц с ожирением на протяжении последних десятилетий, а также неутешительные прогнозы на ближайшее будущее, т.к., согласно данным атласа ожирения за 2023 г.,

через 7 лет каждая пятая женщина и каждый седьмой мужчина будут иметь индекс МТ (ИМТ) >30 кг/м² [3], поиск новых эффективных способов похудения как никогда актуален.

Общепринятая стратегия снижения МТ базируется на изменении образа жизни, в том числе и на коррекции основного рациона. В большинстве исследований в качестве модели питания часто рекомендуется ограничение калорийности (ОК), к которому относится и интервальное голодание (ИГ) [4]. Наиболее популярными формами ИГ являются:

- голодание через день (ГЧД);
- периодическое ОК (ПОК);
- ограниченный по времени прием пищи (ОВПП).

Информация об авторах / Information about the authors

✉Иванникова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-эндокринолог, диетолог. E-mail: doc.ivannikova@gmail.com

Алташина Марина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

✉Ekaterina V. Ivannikova. E-mail: doc.ivannikova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2764-1049

Marina V. Altashina. ORCID: 0000-0001-5557-6742

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

*Часть 1 данной статьи опубликована ранее. См.: Алташина М.В., Иванникова Е.В., Трошина Е.А. Интервальное голодание: эндокринные аспекты. Терапевтический архив. 2022;94(10):1179–84. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201906.

Однако вопрос эффективности и безопасности ИГ, а также оптимальной длительности его применения остается открытым, несмотря на большое количество работ, посвященных его изучению.

Влияние ИГ на риски ССЗ

Данных об эффектах применения ИГ на сердечно-сосудистую систему человека недостаточно. Предполагают, что ежедневное ОК может снизить кардиометаболический риск независимо от степени снижения МТ [5].

При длительном соблюдении ИГ формируется характерное изменение обмена веществ, так называемое переключение метаболических часов (МЧ), которое возникает примерно через 12–36 ч от начала периода голодания [6]. Подобное изменение зависит от имеющегося запаса гликогена в печени, состава предшествующего приема пищи и количества энергии, затрачиваемой человеком во время голодания. По сути, переключение МЧ означает, что организм с гликогенолизом, являющегося основным источником энергии в стандартных условиях, переходит на липолиз. Согласно некоторым исследованиям, возможно, именно за счет данной перестройки на фоне ГЧД отмечается уменьшение факторов риска развития ССЗ: снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой и очень низкой плотности [7]. Вероятно, изменения в липидном профиле происходят за счет усиления окисления жирных кислот (ЖК) и продукции аполипопротеина А при одновременном снижении синтеза аполипопротеина В, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности в печени [8].

Кроме того, есть данные об увеличении размера частиц липопротеинов низкой плотности, что, по мнению некоторых авторов, также можно отнести к профилактическим мерам сердечно-сосудистых катастроф. Повышение уровня липопротеинов высокой плотности отмечено лишь в двух исследованиях, тогда как остальных изменений в их концентрации не выявлено [9].

Помимо положительных изменений липидного профиля ИГ может оказывать и другие кардиопротективные эффекты, например снижение артериального давления и частоты встречаемости нарушений ритма сердца.

Предполагается, что снижение артериального давления на фоне ИГ может быть связано с активацией парасимпатической системы, обусловленной повышением активности холинергических нейронов ствола головного мозга (ГМ). Механизмы влияния ИГ на сердечный ритм в настоящее время изучены недостаточно. Известно, что одним из частых регистрируемых нарушений ритма при ожирении является фибрилляция предсердий. В опытах на тучных мышках с ожирением применение ГЧД в течение 5 нед приводило к снижению частоты встречаемости фибрилляции предсердий, а также уменьшало выраженность ремоделирования предсердий, дилатацию левого предсердия, гипертрофию миокарда и фиброз, причем данные наблюдения регистрировались независимо от объема потери МТ.

Интересны результаты исследования, в котором продемонстрировано еще одно защитное свойство применения ИГ – повышение синтеза белка SIRT3 как *in vivo*, так и *in vitro*, который обладает кардиопротективным действием [10]. SIRT3 относится к сиртуинам, представляющим собой класс сигнальных белков, участвующих в регуляции метаболизма. Отмечена тесная связь между определенными аллелями SIRT3 и ПЖ [11].

Приведенные результаты исследований позволяют предположить потенциальные кардиозащитные эффекты ИГ. Безусловно, необходимы более масштабные исследова-

ния, в том числе и в отсроченном периоде, для понимания развития возможных побочных эффектов (ПЭ).

ИГ и окислительный стресс

Доказано, что постоянное ОК снижает выраженность окислительного стресса (ОС) за счет уменьшения выработки активных форм кислорода (АФК) в митохондриях и повышения эндогенной антиоксидантной активности. Все это подавляет окислительное повреждение клеточных белков, липидов и нуклеиновых кислот [12]. Кроме того, β -гидроксисубутират (β -ОНВ), концентрация которого возрастает в результате активации липолиза, связывается с внеклеточными рецепторами и ингибирует гистоновые деацетилазы класса I, что может дополнительно повышать устойчивость к ОС [13]. Возможно, что сиртуины благодаря своей способности изменять клеточный метаболизм оказывают защитный эффект в ответ на повреждающее действие окисления. Однако встречаются ли подобные изменения при ИГ в настоящее время, остается не ясным. Эксперименты на животных показывают неоднозначные результаты [14].

В исследовании с участием 8-месячных мышей с высоким риском лимфомы на фоне ГЧД отмечено снижение частоты развития опухоли: 0% против 33% в группе контроля, а также по данным гистологии уменьшалось образование АФК в митохондриях селезенки на фоне возрастающей активности антиоксидантной супероксиддисмутазы [15]. При наличии ожирения, инсулинорезистентности (ИР) и СД 2 у мышей, получавших рацион с высоким содержанием жиров, ИГ способствует восстановлению функции аутофагии [16]. Считается, что аутофагия – это процесс повторного использования питательных веществ, благодаря которому формируется определенная защита от ОС. Оказывает ли ИГ подобное влияние у людей, не известно.

F. Cerqueira и соавт. (2017 г.), напротив, сообщили об усилении ОС у крыс после 32-недельного курса ГЧД. У животных ухудшились показатели углеводного обмена (УО), в частности выявлены нарушенная толерантность к глюкозе, снижение уровня адипонектина, увеличение нитрования инсулиновых рецепторов и высвобождение АФК в мышцах [17]. Возможно, что в отличие от долгосрочного ОК длительное соблюдение ГЧД может быть связано с ухудшением чувствительности к инсулину (ЧИ) и активацией ОС.

Интересное предположение выдвинули В. Chausse и соавт. (2015 г.), согласно которому эффекты ИГ на организм зависят от возраста старта его соблюдения и вида ткани. Так, после месяца ГЧД у 8-недельных крыс биомаркеры окислительного повреждения были увеличены в печени и ГМ, но при этом уменьшились в сердечной мышце [18].

Анализ немногочисленных результатов исследований позволяет предположить потенциальный антиоксидантный эффект ИГ в первую очередь за счет влияния на митохондрии, однако ответ в разных тканях противоречивый.

ИГ и воспаление

Данные о влиянии ИГ на воспалительные процессы у людей представлены незначительно. На фоне ИГ в результате переключения МЧ в крови наблюдается увеличение концентрации свободных ЖК (СЖК), в исходе метаболизма освобожденных липидов, которые сначала в процессе β -окисления превращаются в ацетилкофермент А на промежуточной стадии, переходя далее в кетоны – β -ОНВ и ацетоацетат, которые могут оказывать противоположное влияние на воспаление [19]. Предположительно насыщенные СЖК обладают противовоспалительным действием за счет активации макрофагов и стимуляции высвобождения

эйкозаноидов [20], в то время как β -ОНВ оказывают прямой противовоспалительный эффект.

М. Stockman и соавт. (2018 г.) в течение 2 мес наблюдали 10 пациентов с ожирением и астмой на фоне ГЧД. За это время МТ испытуемых снизилась в среднем на 8% от исходной, а максимальная скорость выдоха и показатели качества жизни (КЖ) увеличились. Кроме того, отмечено значительное снижение маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли α и церамиды, а также карбонил белка и 8-изопростана, являющихся признаками ОС [15].

Интерес представляет и стимулирующий эффект ИГ на синтез адипонектина, который проявляет как антиатеросклеротическое, так и противовоспалительное действие. Данное свойство осуществляется за счет ингибирования адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам. Адипонектин также блокирует высвобождение молекулы 1 адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), молекулы 1 адгезии эндотелиальных лейкоцитов (ELAM-1) и молекулы внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на сосудах эндотелиальных клетках с общим результатом снижения локального и системного воспаления [21].

Различные варианты ИГ приводят к снижению уровня воспалительного медиатора С-реактивного белка и интерлейкина-6, в связи с чем предполагают, что ИГ может способствовать уменьшению выраженности метаболического синдрома (МС) за счет модуляции воспалительных реакций. На фоне снижения уровней фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 отмечаются увеличение активности липопротеидлипазы и уменьшение жировой МТ [22].

Противовоспалительный эффект ИГ основан, вероятно, на уникальном переключении МЧ, что влияет как на синтез воспалительных маркеров, так и на липолиз в целом.

ИГ и инсулинорезистентность

Значительный объем научных данных, полученных на животных моделях, свидетельствует о том, что ИГ повышает ЧИ. При голодании или физических упражнениях в течение длительного периода времени во многих органах и системах, в первую очередь в печени, сердечно-сосудистой и костной, наблюдается усиление окисления ЖК и катаболизма аминокислот. ИГ индуцирует экспрессию генов, которые включают накопление липидов (например, *PPAR2* и *Fsp27*) и окисление жиров (*MCPT1*), тем самым ускоряя липогенез во время неограниченной фазы ИГ и ускоряя липолиз во время периода голодания [23]. Вместе с тем активно возрастают абсорбция и окисление глюкозы. В различных исследованиях доказано, что ИГ приводит к снижению уровня лептина и увеличению адипонектина, тем самым способствуя уменьшению ИР [24].

Кроме того, на фоне снижения потребления энергии, например при ИГ, наблюдаются стойкое снижение выработки инсулина и повышение уровня аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, что, вероятно, улучшает ЧИ и, соответственно, способствует снижению уровня глюкозы в крови [25].

Интересное исследование, посвященное влиянию ИГ на ЧИ, проведено Е. Sutton и соавт. (2018 г.) [26]. Цель работы состояла в том, чтобы проверить, имеет ли ИГ преимущество перед ОК. В ходе 5-недельного исследования 130 мужчин с предиабетом разделили на 2 группы: 1-я группа придерживалась ОВПП (6-часового дневного периода приема пищи с ужином до 15:00), тогда как 2-я группа, контрольная, принимала пищу в течение 12 ч. Первичными конечными точками стали результаты перорального глюкозотолерантного теста, постпрандиальный уровень инсулина и ЧИ, вто-

ричными – сердечно-сосудистые факторы риска, маркеры воспаления и показатели ОС. Согласно полученным данным соблюдение ОВПП не влияло на уровень глюкозы у испытуемых. Однако у них значимо изменился синтез инсулина: натощак ($p=0,05$), через 60 и 90 мин после приема 75 г глюкозы ($p\leq 0,01$). Снижение среднего и пикового уровня инсулина составило 26 ± 9 мЕд/л ($p=0,01$) и 35 ± 13 мЕд/л ($p=0,01$) соответственно. Положительная динамика отмечена и в таких показателях реактивности β -клеток и резистентности к инсулину, как увеличение инсулиногенного индекса, маркера реактивности β -клеток ($p=0,05$), снижение резистентности к инсулину по данным перорального глюкозотолерантного теста ($p=0,005$). Авторы сделали вывод о том, что за незначительный период соблюдения ОВПП уровень глюкозы не изменился, однако снижение концентрации, улучшение ЧИ и реактивности β -клеток могут быть выгодными преимуществами ИГ. В других клинических исследованиях (КИ) получены аналогичные результаты.

В ходе своей работы S. Carter и соавт. (2018 г.) сравнили эффекты ИГ и гипокалорийной диеты на гликемический контроль у пациентов с СД 2 [27]. Исследование проводили в течение 52 нед. В нем приняли участие 137 человек с ожирением и СД 2, средний возраст которых составил 61 год, средний исходный уровень гликированного гемоглобина – 7,3%. Участников рандомизировали на 2 группы: ИГ 5:2 (500–600 ккал/день в течение 2 дней в неделю и обычное питание через день) и потребление 1200–1500 ккал/сут. По окончании в обеих группах зарегистрировано снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,3%, однако в 1-й группе на фоне ИГ отмечено более стойкое снижение МТ – в среднем на 6,8 кг. Данные о биоимпедансометрии авторами не предоставлены.

Как уже упоминалось ранее, применение ИГ также активирует гены *SIRT1* и *SIRT3*. Доказано, что *SIRT1* может участвовать в предотвращении развития МС и СД 2 за счет изменения функциональной активности инсулина.

Несмотря на подобные положительные выводы различных исследований, существуют данные о связи длительного голодания и развития в его исходе острого стеатоза печени и усиления ИР [28]. У лиц с нормальным ИМТ, которые голодали 72 и 120 ч, отмечено повышение уровня внутримышечных липидов. У здоровых мужчин 60-часовое голодание также приводило к повышению внутримышечных липидов, росту ИР и девятикратному увеличению СЖК. Высокие концентрации СЖК в течение длительного времени в сочетании с МС и ИР оказывают липотоксический эффект, что приводит к неалкогольному стеатогепатиту. Однако у мышей на фоне ГЧД, напротив, регистрируются метаболические изменения, защищающие от стеатоза [29]. Оказывает ли ИГ аналогичные гепатопротекторные эффекты у людей, не известно.

Влияние ИГ на старение и интеллект

Упомянутое переключение МЧ означает, что кетоны становятся предпочтительным энергетическим топливом и для тканей ГМ во время периода голодания [30]. Кроме того, они регулируют факторы транскрипции (например, CREB или PGC1 α) в нейронах [31]. Наблюдается усиление синтеза мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) в исходе активного обмена избытка β -ОНВ и ацетоацетата из печени в мозг, где они метаболизируются обратно в ацетилкофермент А и редуктазу гидроксиметил-глутарового кофермента А. Активация BDNF связана с усилением митохондриального биогенеза, синаптической пластичности и устойчивости клеток к стрессу в моделях на

Таблица 1. Эффекты ИГ на работу нервной системы
Table 1. Effects of intermittent fasting (IF) on the nervous system

Авторы	Заболевание	Дизайн исследования	Выводы
A. Mindikoglu и соавт. США, 2020 г. [41]	Здоровые добровольцы	n=14 (средний возраст – 32 года). Голодали от рассвета до заката более 14 ч ежедневно на протяжении 30 дней. Эффекты оценивали в течение последующих 12 нед	ИГ повышает уровень белков (в том числе белка циркадных часов NR1D1), защищающих от болезни Альцгеймера и нервно-психических расстройств
T. Ooi и соавт. Малайзия, 2020 г. [42]	Старческая деменция	n=99 старше 60 лет (средний возраст – 68,7±4,6 года). Три группы: рИГ, нИГ и кИГ. Срок наблюдения – 36 мес	В группе рИГ часть больных вернулись к успешному старению без когнитивных нарушений и заболеваний (24,3%) по сравнению с теми, кто был в группах нИГ (14,2%) и кИГ (3,7%)
I. Choi и соавт. США, 2016 г. [43]	РС	n=60 с рецидивирующе-ремиттирующим РС. Две группы: ИГ (7/30 дней), кетогенная диета (6 мес) и контроль. Срок наблюдения – 6 мес	Повышение самооценки по данным опросников для оценки КЖ, связанного со здоровьем (HRQOL), и легкого улучшения теста EDSS – расширенной шкалы оценки инвалидности
F. Cignarella и соавт. Италия, 2018 г. [44]	РС	n=17 с рецидивом РС. Две группы: ИГ и контрольная диета <i>ad libitum</i> . Срок наблюдения – 15 дней	Уменьшение воспаления и усиление защитных изменений МК (обогащение семейств <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Bacteroidaceae</i> и <i>Prevotellaceae</i>), усиление антиоксидантных микробных метаболических путей

Примечание. РС – рассеянный склероз, рИГ – регулярное ИГ, нИГ – нерегулярное ИГ, кИГ – контроль ИГ.

животных. Подобные повышенные уровни BDNF во время ИГ также наблюдались у людей [32, 33].

Исследования на животных показывают, что как постоянное ОК пищи, так и ГЧД снижают возрастной дефицит двигательных и когнитивных функций (КФ) предположительно за счет подавления ОС.

Применение ГЧД у мышей снижает уровень глюкозы и инсулина в сыворотке, что также увеличивает сопротивляемость нейронов повреждению, причем даже при стабильной МТ. Подобное влияние на УО приводит к снижению отношения аденозинтрифосфата и аденозинмонофосфата в нейронах мышей, что после нескольких часов голодания активирует аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу и кальмодулин-зависимую протеинкиназу II [34]. Активация нижестоящих транскрипционных факторов (CREB и PGC1α) позволяет им ингибировать различные анаболические процессы, включая рост клеток и биосинтез белка [35], что, в свою очередь, запускает восстановление путем стимуляции аутофагии – процесса, при котором нейроны удаляют дисфункциональные или поврежденные компоненты [34]. Считается, что нейроны способны самостоятельно регулировать синтез белков через сигнальный путь mTOR в ответ на изменения в рационе [36]: при достаточном питании наблюдается активация пути mTOR, тогда как во время периодов голодания активность пути mTOR снижается, что приводит к глобальному ингибированию синтеза белка, улучшению антиоксидантной защиты и рециркуляции дисфункциональных белков путем аутофагии [37]. Соответственно, в сочетании со снижением проявлений ИР, воспалительной реакции [38] ИГ может оказывать косвенное благотворное влияние на мозг.

Примечательно, что комбинация ОК с ИГ удлиняет ПЖ и уменьшает частоту ассоциированных с возрастом заболеваний у грызунов и обезьян. Мыши-самцы, соблюдающие только ГЧД, также показали увеличение ПЖ, однако выраженность изменений была связана с генотипом, возрастом на момент начала ГЧД и степенью снижения МТ [15]. Интересны результаты применения ИГ на 75 мышах, в исходе которого ген долголетия *Klotho* активировался в гиппокам-

пе животных, в отличие от образцов на фоне ОК. Доказано, что сверхэкспрессия гена *Klotho* увеличивает нейрогенез. Авторы предположили, что ИГ на 10% эффективнее воздействует на резервы памяти и КФ, чем ОК [39].

Анализ КИ продемонстрировал, что в настоящее время отсутствуют четкие доказательства положительного краткосрочного влияния ИГ на КФ у здоровых людей. Однако весьма оптимистично выглядят результаты применения ИГ у пациентов с эпилепсией, болезнью Альцгеймера и рассеянным склерозом в отношении симптомов и прогрессирования заболевания [40–44] (табл. 1).

Проведение рандомизированных КИ эффективности применения различных вариаций в разных режимах питания и потреблении определенных питательных веществ могут осветить вопрос долгосрочных последствий ИГ на развитие и прогрессирование заболеваний нервной системы. В настоящее время, несмотря на то что эксперименты *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали многообещающие результаты, малое количество КИ не позволяет экстраполировать данные эффекты на людей.

Микробиом кишечника и ИГ

Микробиом кишечника (МК) предположительно участвует в большом количестве обменных процессов, в том числе в регуляции МТ, и оказывает защитное действие в отношении развития МС. Изменения в составе и функциональном потенциале МК могут либо предотвращать, либо способствовать ожирению, стимулируя всасывание питательных веществ и регулируя метаболизм хозяина [45]. Соответственно, ремоделирование МК становится привлекательной стратегией профилактики и лечения ожирения [46].

Результаты исследований позволяют предположить, что ИГ может быть одним из модуляторов МК (табл. 2) [47–58]. На фоне ИГ по схеме 5:2 у 72 лиц с ожирением отмечены потеря МТ и изменения состава МК, включая увеличение численности *Parabacteroides* spp., *Bacteroides* spp., *Fusicatenibacter* spp. и снижение *Agatobacte* spp., *Clostridium* spp., *Clostridium* Q spp.,

Таблица 2. Эффекты ИГ на МК [49]
Table 2. Effects of IF on intestinal microbiota [49]

Автор	Время и продолжительность ИГ	Число пациентов	Изменения в МК
F. Zeb и соавт. Китай, 2020 г. [50]	16 ч/25 дней	n=80 здоровых мужчин	↑ микробное разнообразие; ↑ обилие <i>Bacteroidetes</i> и <i>Prevotellaceae</i>
Y. Guo и соавт. Китай, 2021 г. [51]	8 ч/12 нед	n=14 с ожирением	Нет существенных изменений в численности МК
J. Su и соавт. Китай, Голландия, 2021 г. [52]	12 ч/12 нед	n=24 с ожирением	↑ в частоте <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Parasutterella</i> и <i>Romboutsia</i>
I. Ali и соавт. Китай, 2021 г. [53]	2-дневный модифицированный период ИГ/8 нед	n=39 с МС	Вызывает значительные изменения в сообществах МК. ↑ производство короткоцепочечных ЖК; ↓ уровень циркулирующих липополисахаридов
M. Khan и соавт. Канада, Пакистан, 2022 г. [54]	R-TRF/4 нед	n=30 здоровых мужчин	↑ микробное разнообразие и ремоделирование состава микробиома. Спровоцировано повышение уровня продуцирующих масляную кислоту <i>Lachnospiraceae</i>
C. Ozkul и соавт. Турция, 2020 г. [55]	R-TRF/4 нед	n=34 здоровых взрослых	↑ α- и β-разнообразие; ↑ обилие <i>Prevotella</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bacteroidetes</i> и <i>Firmicutes</i>
C. Özkul и соавт. Турция, 2019 г. [56]	16 ч/26 дней	n=45 молодых здоровых взрослых	↑ α-разнообразие; ↑ противовоспалительные бактерии <i>Lactobacillus</i> и <i>Bifidobacterium</i> ; ↓ патогенные бактерии
Z. Xie и соавт. Китай, 2022 г. [57]	R-TRF/29 дней	n=9 здоровых взрослых	↑ микробное богатство. Обогащенные роды, включая <i>Butyrivibrio</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Allobaculum</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Dialister</i> и <i>Erysipelotrichi</i>
Y. Ye и соавт. Китай, 2020 г. [58]	17 ч/29 дней	n=9 здоровых взрослых	↑ обилие представителей здоровой МК (<i>Akkermansiamuciniphila</i> , <i>Faecalibacteriumprausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., группы <i>Bacteroidesfragilis</i> и <i>Enterobacteriaceae</i>)

Примечание. ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение, рРНК – рибосомальная РНК, R-TRF – ОВПП в Рамадан.

Coprococcus spp. и *Enterocloster* spp. Помимо изменений таксономического состава выявлено изменение функционального потенциала МК. Результаты показали, что УО, цитратный цикл и пентозофосфатные пути значительно усилились после вмешательства, что, возможно, привело к более высокой конверсии углеводов и увеличению продукции короткоцепочечных ЖК МК.

Возможно, приведенное положительное влияние ИГ на МК наблюдается лишь при исходно нормальном составе флоры. G. Li и соавт. (2017 г.) в своем исследовании на мышах с дисбактериозом не выявили эффектов ИГ на МК по схеме ГЧД, соответственно, можно предположить, что нормальная МК способна усилить положительные эффекты ИГ [59].

Во всех исследованиях использована идентичная схема секвенирования 16s рибосомальной РНК.

Безопасность ИГ

Среди предполагаемых негативных последствий ИГ в литературе часто упоминаются нарушение режима питания и переедание в дни с обычным рационом, а также депрессия. Известно, что компульсивное переедание (КП) распространено среди лиц с ожирением и у тех, кто стремится похудеть. КП часто сопровождается потерей контроля над количеством и качеством съедаемой пищи [15]. Одной из причин развития подобного расстройства пищевого поведения (ПП) могут быть длительные интервалы между приемами пищи.

Влияние ИГ на эмоциональный статус недостаточно изучено, а имеющиеся данные противоречивы. Тем не менее некоторые исследователи полагают, что ИГ может быть причиной депрессии. В исследовании M. Harvie и соавт. (2017 г.)

9 молодых женщин с нормальной МТ, однако со склонностью к перееданию, на фоне соблюдения ПОК на протяжении месяца (с ограничением суточного калоража на 70% в течение 4 дней подряд, а в оставшиеся дни – с потреблением пищи *ad libitum*) отметили значимое ухудшение эмоционального фона, появление повышенной раздражительности и утомляемости, нарушений концентрации, навязчивых мыслей о еде, страха потери контроля и переедания в дни без ограничений [60].

K. Hoddy и соавт. (2015 г.), напротив, обнаружили, что после 8 нед ГЧД у 59 субъектов с ожирением уменьшились симптомы депрессии и реже отмечалось КП ($p<0,01$) [61]. По данным исследования M. Harvie и соавт. (2011 г.), на фоне ПОК отмечались сопоставимое по сравнению с постоянным ОК снижение выраженности симптомов депрессии, а также гнева, усталости и напряжения, повышение бодрости [62]. Возможно, на фоне ИГ улучшаются ПП и эмоциональный фон у лиц с избыточной МТ (ИзбМТ) и ожирением, в отличие от людей с нормальной МТ, которые имеют склонность к перееданию. В связи с этим для лиц с риском любого расстройства ПП, включая КП, необходимы дальнейшие исследования в целях подбора наиболее подходящей модели питания для снижения МТ без нарастания психологического дискомфорта.

В настоящее время испытания на людях, в которых психологические, поведенческие и когнитивные изменения на фоне ИГ сравниваются с аналогичными эффектами ОК, ограничены. Авторы открытого одноцентрового параллельного рандомизированного контролируемого исследования, в которое вошли здоровые женщины с ИзбМТ или

ожирением ($n=46$, средний возраст – 50 лет, ИМТ $32,9 \text{ кг/м}^2$) и без диагностированного расстройства ПП, предположили, что разница между ОК и ИГ в оказываемых эффектах на ПП, настроение, качество сна, КЖ (по данным опросников QOL, оценивающих КЖ) и КФ, отсутствует [63]. Пациентки рандомизированы на 2 группы по снижению МТ (предписано 70% расчетных потребностей в энергии при ОК или ИГ). Оценку состояния проводили после 12-часового ночного голодания в исходном состоянии, на 8-й неделе и дополнительно после 24-часового голодания в группе ИГ только на 8-й неделе. В результате исследования сделан вывод о том, что ИГ приводит к большей потере МТ и жировых отложений, чем ОК ($p<0,001$). Повышение когнитивных способностей обнаружено как в группе ИГ ($p=0,036$), так и в группе ОК ($p=0,006$), однако статистической разницы между ними не обнаружено.

Сформулирован следующий предварительный вывод: ИГ может быть жизнеспособной альтернативой ОК для снижения МТ без отрицательного влияния на ПП, настроение, качество сна, КЖ или КФ у здоровых женщин с ИзбМТ или ожирением при условии краткосрочных протоколов, однако необходимы более масштабные и долгосрочные испытания.

Не менее важен вопрос о том, могут ли периоды значительного ОК при ИГ оказывать какое-либо влияние на функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО) у женщин и, соответственно, приводить к изменению продолжительности менструального цикла [64]. В исследовании М. Harvie и соавт. (2017 г.) у женщин с нормальным ИМТ, ПОК (2 последовательных дня в неделю ОК до 70%) в течение 3 дней в середине фолликулярной фазы влияло на динамику выработки лютеинизирующего гормона, но не приводило к нарушению развития фолликула и не изменяло продолжительность менструального цикла [60].

Согласно данным S. Cienfuegos и соавт. (2022 г.), различные режимы ИГ, вероятно, не оказывают никакого влияния на уровни эстрогенов, гонадотропинов и пролактина в крови. ОВПП (до 16.00) у женщин в менопаузе с ожирением способствует снижению МТ, а также уровней андрогенов в крови. Вероятно, аналогичные изменения характерны и для молодых женщин с синдромом поликистозных яичников. У физически активных молодых мужчин без ИзбМТ ОВПП снижает уровни свободного и общего тестостерона (без негативного влияния на мышечную массу и силу), не влияя при этом на глобулин, связывающий половые гормоны [65]. ИГ, по-видимому, не ограничивает физическую активность.

Следовательно, влияние ИГ на функцию ГГЯО среди женщин с ожирением, ИзбМТ и нормальной МТ требует дальнейшего изучения. Вероятно, это будет зависеть от исходной МТ женщины, ее возраста, количества и последовательности дней с ОК.

Вследствие положительных эффектов голодания организм использует ЖК и кетоны в качестве топлива. Как показали исследования, изменение метаболического процесса на тот, который использует для получения энергии ЖК, а не глюкозу, сохраняет мышечную массу и функцию, увеличивая при этом способность выполнять повседневные действия [6].

Аналогичным образом S. Carter и соавт. (2016 г.) сообщили об одинаковом увеличении среднесуточного количества шагов и сопоставимой хорошей приверженности к программе ходьбы средней интенсивности (пять 20–50-минутных сеансов быстрой ходьбы в неделю) среди лиц, соблюдающих ПОК и постоянное ОК [66].

Среди часто упоминаемых в литературе ПЭ стоит отметить развитие эпизодов гипогликемии, головокружения, слабости. В целом гипогликемия представляется наиболее

обременительным ПЭ, особенно при наличии возраст-ассоциированных заболеваний. S. Beshyah и соавт. (2019 г.) провели перекрестное наблюдательное исследование в нескольких странах для оценки риска развития гипогликемических состояний в священный для мусульман месяц Рамадан [67]. Исследование показало, что ИГ за счет снижения калорийности пищи может привести к развитию тяжелой гипогликемии. Данный эффект еще больше усугублял прием сахароснижающих препаратов. Колебания концентрации глюкозы у пожилых были связаны со старческой астенией, что приводило к частым падениям и переломам. Кроме того, ИГ без надлежащего восполнения белкового пула является одной из доказанных причин саркопении и синдрома недостаточности питания, что значительно ухудшает состояние пожилых лиц [68].

Соответственно, имеющиеся данные не позволяют однозначно утверждать о наличии связи ИГ с депрессией, переизданием, нарушением работы ГГЯО и физической активностью.

Заключение

Исследования с участием людей и на животных моделях показывают, что ИГ, вероятно, может быть эффективно при снижении МТ, а также в качестве способа комплексной профилактики ССЗ. Однако применение данной модели питания как метода лечения ожирения сомнительно. В настоящее время недостаточно данных о том, какой именно вариант ИГ сопровождается наибольшей потерей жировой массы. Кроме того, для некоторых лиц подобная модель питания неприемлема из-за длительных голодных промежутков, формирования сильного чувства голода и недостаточного насыщения. Постоянное ОК для рассматриваемой категории пациентов может быть эффективно с точки зрения снижения МТ, но при этом оно более простое, удобное и, вероятно, безопасное, чем ИГ.

На клеточном уровне ИГ, возможно, повышает устойчивость к ОС, уменьшает выраженность воспаления и способствует увеличению ПЖ. Однако в настоящее время большинство результатов получены в экспериментах на животных и, соответственно, носят преимущественно предположительный характер. Таким образом, несмотря на актуальность, вопрос применения ИГ в терапевтических целях до сих пор открыт.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АФК – активная форма кислорода
ГГЯО – гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось
ГМ – головной мозг
ГЧД – голодание через день
ЖК – жирные кислоты
ИГ – интервальное голодание
ИзбМТ – избыточная масса тела
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КЖ – качество жизни
КИ – клиническое исследование
КП – компульсивное переедание
КФ – когнитивная функция
МК – микробиота кишечника
МС – метаболический синдром
МТ – масса тела

МЧ – метаболические часы
ОВПП – ограниченный по времени прием пищи
ОК – ограничение калорийности
ОС – окислительный стресс
ПЖ – продолжительность жизни
ПОК – периодическое ограничение калорийности
ПП – пищевое поведение
ПЭ – побочный эффект
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УО – углеводный обмен
ЧИ – чувствительность к инсулину
BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – мозговой нейротрофический фактор
β-ОНВ – β-гидроксibuтират

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121993. DOI:10.1371/journal.pone.0121993
- Veronese N, Facchini S, Stubbs B, et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;72:87-94. DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.11.017
- Атлас ожирения за 2023. Режим доступа: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof_files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf. Ссылка активна на 24.05.2023 [Atlas ozhireniia za 2023. Available at: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof_files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf. Accessed: 24.05.2023 (in Russian)].
- Golbidi S, Daiber A, Korac B, et al. Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction. *Curr Diab Rep*. 2017;17(12):123. DOI:10.1007/s11892-017-0951-7
- Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. *Br J Nutr*. 2016;115(6):951-9. DOI:10.1017/S0007114515005346
- Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(2):254-68. DOI:10.1002/oby.22065
- Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12(1):146. DOI:10.1186/1475-2891-12-146
- Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*. 2022;14(3). DOI:10.3390/nu14030631
- Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. 2015;73(10):661-74. DOI:10.1093/nutrit/nuv041
- Zhang Y, Gao F, Gong H, et al. Intermittent fasting attenuates obesity-related atrial fibrillation via SIRT3-mediated insulin resistance mitigation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023;1869(4):166638. DOI:10.1016/j.bbadis.2023.166638
- Lagunas-Rangel FA. SIRT7 in the aging process. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(6):297. DOI:10.1007/s00018-022-04342-x
- Lanza IR, Zabielski P, Klaus KA, et al. Chronic caloric restriction preserves mitochondrial function in senescence without increasing mitochondrial biogenesis. *Cell Metab*. 2012;16(6):777-88. DOI:10.1016/j.cmet.2012.11.003
- Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(1):42-52. DOI:10.1016/j.tem.2013.09.002
- Walsh ME, Shi Y, Van Remmen H. The effects of dietary restriction on oxidative stress in rodents. *Free Radic Biol Med*. 2014;66:88-99. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.037
- Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):172-85. DOI:10.1007/s13679-018-0308-9
- Liu H, Javaheri A, Godar RJ, et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy*. 2017;13(11):1952-68. DOI:10.1080/15548627.2017.1368596
- Cerqueira FM, Chausse B, Kowaltowski AJ. Intermittent fasting effects on the central nervous system: how hunger modulates brain function. In: Preedy V, Patel VB. Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation. Cham: Springer, 2017. DOI:10.1007/978-3-319-40007-5_29-1
- Chausse B, Vieira-Lara MA, Sanchez AB, et al. Intermittent fasting results in tissue-specific changes in bioenergetics and redox state. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120413. DOI:10.1371/journal.pone.0120413
- Mattson MP, Moehl K, Ghena N, et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(2):63-80. DOI:10.1038/nrn.2017.156
- Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017;72:120-43. DOI:10.1016/j.metabol.2017.04.005
- Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A., et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders – An Overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673. DOI:10.3390/nu11030673
- Parveen S, Alhazmi YA. Impact of Intermittent Fasting on Metabolic Syndrome and Periodontal Disease-A Suggested Preventive Strategy to Reduce the Public Health Burden. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21). DOI:10.3390/ijerph192114536
- Montagner A, Polizzi A, Fouché E, et al. Liver PPARα is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. *Gut*. 2016;65(7):1202-14. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310798
- Cho Y, Hong N, Kim KW, et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10). DOI:10.3390/jcm8101645
- Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021;7(1):3. DOI:10.1186/s40842-020-00116-1
- Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. 2018;27(6):1212-21.e3. DOI:10.1016/j.cmet.2018.04.010
- Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open*. 2018;1(3):e180756. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.0756
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23. DOI:10.1002/hep.25762
- Li G, Brocker CN, Yan T, et al. Metabolic adaptation to intermittent fasting is independent of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Mol Metab*. 2018;7:80-9. DOI:10.1016/j.molmet.2017.10.011

30. Puchalska P, Crawford PA. Metabolic and Signaling Roles of Ketone Bodies in Health and Disease. *Annu Rev Nutr.* 2021;41:49-77. DOI:10.1146/annurev-nutr-111120-111518
31. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Sirtori CR, Ruscica M. Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann Med.* 2020;52(5):147-61. DOI:10.1080/07853890.2020.1770849
32. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients.* 2019;11(6). DOI:10.3390/nu11061234
33. Seidler K, Barrow M. Intermittent fasting and cognitive performance – Targeting BDNF as potential strategy to optimise brain health. *Front Neuroendocrinol.* 2022;65:100971. DOI:10.1016/j.yfrne.2021.100971
34. Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2018;47:183-97. DOI:10.1016/j.arr.2018.08.004
35. Kong D, Dagon Y, Campbell JN, et al. A Postsynaptic AMPK-p21-Activated Kinase Pathway Drives Fasting-Induced Synaptic Plasticity in AgRP Neurons. *Neuron.* 2016;91(1):25-33. DOI:10.1016/j.neuron.2016.05.025
36. Bjedov I, Rallis C. The Target of Rapamycin Signalling Pathway in Ageing and Lifespan Regulation. *Genes (Basel).* 2020;11(9). DOI:10.3390/genes11091043
37. Gudden J, Arias Vasquez A, Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients.* 2021;13(9). DOI:10.3390/nu13091366
38. Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, et al. Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell.* 2019;178(5):1102-14.e17. DOI:10.1016/j.cell.2019.07.050
39. Dias GP, Murphy T, Stangl D, et al. Intermittent fasting enhances long-term memory consolidation, adult hippocampal neurogenesis, and expression of longevity gene Klotho. *Mol Psychiatry.* 2021;26(11):6365-79. DOI:10.1038/s41380-021-01102-4
40. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46-58. DOI:10.1016/j.arr.2016.10.005
41. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, et al. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. *J Proteomics.* 2020;217:103645. DOI:10.1016/j.jprot.2020.103645
42. Ooi TC, Meramat A, Rajab NF, et al. Intermittent Fasting Enhanced the Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by Inducing Biochemical and Metabolic changes: A 3-Year Progressive Study. *Nutrients.* 2020;12(9). DOI:10.3390/nu12092644
43. Choi IY, Piccio L, Childress P, et al. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep.* 2016;15(10):2136-46. DOI:10.1016/j.celrep.2016.05.009
44. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, et al. Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2018;27(6):1222-35.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2018.05.006
45. Dao MC, Clément K. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care. *Eur J Intern Med.* 2018;48:18-24. DOI:10.1016/j.ejim.2017.10.005
46. Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun.* 2018;10(3):163-71. DOI:10.1159/000481519
47. Hu X, Xia K, Dai M, et al. Intermittent fasting modulates the intestinal microbiota and improves obesity and host energy metabolism. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2023;9(1):19. DOI:10.1038/s41522-023-00386-4
48. Xiangwei H, Kai X, Minhui D, et al. Intermittent fasting modulates the intestinal microbiota and improves obesity and host energy metabolism. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2023;9(1):19. DOI:10.1038/s41522-023-00386-4
49. Zeb F, Osaili T, Obaid RS, et al. Gut Microbiota and Time-Restricted Feeding/Eating: A Targeted Biomarker and Approach in Precision Nutrition. *Nutrients.* 2023;15(2). DOI:10.3390/nu15020259
50. Zeb F, Wu X, Chen L, et al. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males. *Br J Nutr.* 2020;123(11):1216-26. DOI:10.1017/S0007114519003428
51. Guo Y, Luo S, Ye Y, et al. Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):64-79. DOI:10.1210/clinem/dgaa644
52. Su J, Wang Y, Zhang X, et al. Remodeling of the gut microbiome during Ramadan-associated intermittent fasting. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(5):1332-42. DOI:10.1093/ajcn/nqaa388
53. Ali I, Liu K, Long D, et al. Ramadan Fasting Leads to Shifts in Human Gut Microbiota Structured by Dietary Composition. *Front Microbiol.* 2021;12:642999. DOI:10.3389/fmicb.2021.642999
54. Khan MN, Khan SI, Rana MI, et al. Intermittent fasting positively modulates human gut microbial diversity and ameliorates blood lipid profile. *Front Microbiol.* 2022;13:922727. DOI:10.3389/fmicb.2022.922727
55. Ozkul C, Yalinay M, Karakan T. Structural changes in gut microbiome after Ramadan fasting: a pilot study. *Benef Microbes.* 2020;11(3):227-33. DOI:10.3920/BM2019.0039
56. Özkul C, Yalinay M, Karakan T. Islamic fasting leads to an increased abundance of Akkermansia muciniphila and Bacteroides fragilis group: A preliminary study on intermittent fasting. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(12):1030-5. DOI:10.5152/tjg.2019.19185
57. Xie Z, Sun Y, Ye Y, et al. Randomized controlled trial for time-restricted eating in healthy volunteers without obesity. *Nat Commun.* 2022;13(1):1003. DOI:10.1038/s41467-022-28662-5
58. Ye Y, Xu H, Xie Z, et al. Time-Restricted Feeding Reduces the Detrimental Effects of a High-Fat Diet, Possibly by Modulating the Circadian Rhythm of Hepatic Lipid Metabolism and Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2020;7:596285. DOI:10.3389/fnut.2020.596285
59. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2017;26(4):672-85.e4. DOI:10.1016/j.cmet.2017.08.019
60. Harvie M, Howell A. Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects-A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behav Sci (Basel).* 2017;7(1). DOI:10.3390/bs7010004
61. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors. *Nutr J.* 2015;14:44. DOI:10.1186/s12937-015-0029-9
62. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(5):714-27. DOI:10.1038/ijo.2010.171
63. Harvie M, Wright C, Pegington M, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr.* 2013;110(8):1534-47. DOI:10.1017/S0007114513000792
64. Kim BH, Joo Y, Kim MS, et al. Effects of Intermittent Fasting on the Circulating Levels and Circadian Rhythms of Hormones. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(4):745-56. DOI:10.3803/EnM.2021.405
65. Cienfuegos S, Corapi S, Gabel K, et al. Effect of Intermittent Fasting on Reproductive Hormone Levels in Females and Males: A Review of Human Trials. *Nutrients.* 2022;14(11). DOI:10.3390/nu14112343
66. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;122:106-12. DOI:10.1016/j.diabres.2016.10.010
67. Beshyah SA, Hassanein M, Ahmedani MY, et al. Diabetic hypoglycaemia during Ramadan fasting: A trans-national observational real-world study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:315-21. DOI:10.1016/j.diabres.2019.01.039
68. De Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2541-51. DOI:10.1056/NEJMr1905136

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2023

