

ВІКОВІ ЗМІНИ МОРФОЛОГІЇ ТОНКОЇ КИШКИ ПІД ЧАС ІНТЕРВАЛЬНОГО ГОЛОДУВАННЯ

Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету
(м. Суми, Україна)

Анотація. Проаналізовано сучасні наукові дані щодо морфологічних змін тонкої кишки під впливом різних протоколів інтервального голодування (ІГ) із урахуванням вікових аспектів. Дослідження виявило суттєві вікові відмінності у реакції тонкої кишки: молоді організми демонструють адаптивну гіперплазію та посилення функціональної активності; зрілі організми – помірніші адаптаційні зміни з активацією аутофагії; організми похилого віку – обмежений адаптаційний потенціал із ризиком атрофічних змін. Ефективність та безпеку ІГ суттєво залежить від віку та обраного протоколу, що обумовлює необхідність вікової диференціації рекомендацій.

Ключові слова: тонка кишка, морфологічні зміни, інтервальне голодування, вікові аспекти, адаптація.

Abstract. The article analyzes current scientific data on morphological changes in the small intestine under various intermittent fasting (IF) protocols, taking age-related aspects into account. The findings reveal significant age-dependent differences in intestinal responses: young organisms exhibit adaptive epithelial hyperplasia and enhanced functional activity; mature organisms show more moderate adaptive changes accompanied by autophagy activation; elderly organisms demonstrate limited adaptive potential with a risk of atrophic alterations. The effectiveness and safety of IF strongly depend on age and the chosen protocol, emphasizing the need for age-specific recommendations.

Key words: small intestine, morphological changes, intermittent fasting, age-related aspects, adaptation.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Морфологічні аспекти експериментальної патології внутрішніх органів та опорно-рухового апарату», що виконується в Сумському державному університеті (номер державної реєстрації 0123U101135).

Вступ.

Інтервальне голодування (ІГ) як дієтичний підхід набуває все більшої популярності не лише серед широкого загалу, але й у науковому середовищі. Дедалі більше досліджень демонструють терапевтичний потенціал різних режимів ІГ при метаболічних розладах, нейродегенеративних захворюваннях та навіть онкологічній патології [1]. Проте, незважаючи на зростаючу кількість доказів щодо системних ефектів ІГ, морфологічні зміни тонкої кишки, як одного з ключових органів, що безпосередньо контактує з нутрієнтами та відповідає за їх абсорбцію, залишаються недостатньо дослідженими, особливо в контексті вікових особливостей. Тонка кишка демонструє високу пластичність та здатність до адаптації при змінах режиму харчування, але характер цих змін може суттєво відрізнятися залежно від віку організму.

Мета дослідження.

Проаналізувати та систематизувати сучасні наукові дані щодо морфологічних змін тонкої кишки за умов різних протоколів інтервального голодування з урахуванням вікового аспекту.

Об'єкт і методи дослідження.

Об'єктом дослідження виступили морфофункціональні характеристики тонкої кишки у різних вікових групах. Методологія ґрунтувалась на аналізі експериментальних даних, представлених у міжнародних наукових публікаціях за останні 10 років.

Основна частина.

Аналіз наукових розвідок дав перш за все можливість окреслити основні протоколи ІГ, що використовуються в експериментальних та клінічних дослідженнях: часообмежене харчування (Time-restricted feeding, TRF) – споживання їжі обмежується певним часовим проміжком доби (зазвичай 4-10 годин) [2]; переривчасте голодування (Intermittent fasting, IF), включаючи 5:2 або альтернативне голодування [3]; та періодичне голодування (Periodic fasting, PF) – більш тривалі періоди голодування (24-72 години) [4, 5]. Кожен з цих протоколів характеризується специфічним метаболічним профілем та викликає різні адаптаційні зміни.

Дослідження на молодих гризунах (2-4 місяці) при застосуванні TRF демонструють тенденцію до зменшення загальної ваги кишки при збереженні її довжини, що вказує на оптимізацію тканинного метаболізму [6, 3]. Більш інтенсивні протоколи, як альтернативне голодування, викликали тимчасове зменшення ваги з подальшим поверненням до вихідних показників, що свідчить про ефективні компенсаторні механізми [7, 8]. На гістологічному рівні молоді організми виявляють високу пластичність епітелію. Протоколи TRF призводять до адаптивної гіперплазії епітелію, що виражається у збільшенні висоти ворсинок та глибини крипт, підвищенні мітотичної активності та зростанні кількості келихоподібних клітин [9], що спрямовано на оптимізацію абсорбційної поверхні [6]. На ультраструктурному рівні спостерігається підвищення синтетичної активності, а імуногістохімічні дослідження показують підвищену експресію транспортерів глюкози SGLT1 та GLUT2 [10]. Важливим аспектом адаптації є модуляція активності стовбурових клітин, зокрема збільшення пулу активних Lgr5+ клітин та прискорення клітинного оновлення, що пов'язано з активацією сигнального шляху Wnt/ β -catenin [11, 12].

У зрілому віці (для гризунів 10-14 місяців) макроскопічні зміни при ІГ є помірнішими. 12-тижневий протокол альтернативного голодування призводить до зменшення ваги тонкої кишки без суттєвих змін довжини [2], при цьому відновлення маси відбувається повільніше, ніж у молодих тварин [7, 13]. На гістологічному рівні адаптивні зміни (збільшення висоти ворсинок та глибини крипт, підвищення мітотичної активності) також менш виражені, ніж у молодих, із більш помітною регіональною гетерогенністю змін [12, 14]. На ультраструктурному рівні менш виражене зростання мікрворсинок і мітохондрій, але спостерігається підвищена активність лізосом та автофагосом, що відображає посилення процесів аутофагії як адаптивного механізму [15]. Адаптація транспортних систем (SGLT1) є варіабельною та залежить від протоколу [16]. Адаптивні зміни проліферації та диференціації епітелію також помірніші, з активацією альтернативних популяцій стовбурових клітин (Vmi1+, Норх+), що може бути компенсаторним механізмом [17, 18]. Важливим аспектом є модуляція запальних процесів: ІГ призводить до зниження експресії прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-1 β) та підвищення рівня протизапальних факторів (IL-10, TGF- β), що підтримує бар'єрну функцію [4].

У тварин похилого віку (гризуни >20 місяців) реакція тонкої кишки на ІГ демонструє обмежений адаптивний потенціал. При інтенсивних протоколах, таких як альтернативне голодування, може спостерігатися стійке зменшення ваги кишки, що свідчить про обмежені адаптивні можливості [19, 20]. На гістологічному рівні реакція суттєво відрізняється: відсутність чи мінімальне збільшення висоти ворсинок, тенденція до зменшення глибини крипт, незначне підвищення мітотичної активності та зростання частки апоптотичних клітин [21, 22]. На ультраструктурному рівні фіксуються ознаки дезорганізації мікрворсинок, накопичення пошкоджених органел, порушення міжклітинних контактів та інтенсивна активація аутофагії [19, 20]. Імуногістохімічні дослідження виявляють зниження експресії транспортерів нутрієнтів (SGLT1, PEPT1) [16]. Спостерігається значне зниження адаптивного потенціалу стовбурових клітин: зменшення пулу активних Lgr5+ клітин, сповільнення міграції та подовження часу оновлення епітелію [23]. Молекулярний аналіз вказує на зниження активності сигнального шляху Wnt/ β -catenin та підвищення експресії інгібіторів клітинного циклу [24, 23]. Важливою особливістю є підвищена схильність до розвитку запальних процесів: інтенсивні протоколи ІГ можуть підвищувати експресію прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) та сприяти порушенню цілісності епітеліального бар'єру [14].

Порівняльний аналіз впливу TRF показує, що найбільш оптимальними для всіх вікових груп є протоколи з 8-10-годинним вікном харчування, стимулюючи адаптивну гіперплазію у молодих та помірні зміни з активацією аутофагії у зрілих, і викликаючи мінімальні зміни у старих [7]. Жорсткі протоколи TRF (4-6 годин) можуть викликати надмірну активацію апоптозу та атрофічні зміни у старих тварин [7, 10]. Альтернативне голодування демонструє виражений віковий градієнт ефектів: виражена адаптив-

на гіперплазія у молодих проти явищ дезадаптації та порушення бар'єрної функції у старих, з можливим зниженням експресії білків щільних контактів [7, 16, 25]. Періодичне голодування (24-72 години) також має найбільші вікові відмінності: стимулює інтенсивну регенерацію у молодих [26], але тривалість понад 48 годин може викликати незворотні атрофічні зміни та мальабсорбцію у старих [10, 27, 28]. Ключовим молекулярним регулятором морфологічних змін є сигнальний шлях mTOR, пригнічення активності mTORC1 якого призводить до активації аутофагії, модуляції клітинного циклу та реорганізації цитоскелету [3]. Вікові особливості морфологічних змін корелюють зі змінами регуляції mTOR: від швидкого пригнічення mTORC1 у молодих до постійної базальної активації у старих, що пояснює знижену здатність до адаптивних змін [22]. Важливим фактором є мікробіом кишечника, склад якого змінюється залежно від режиму харчування та віку. ІГ сприяє формуванню більш збалансованого мікробіому у молодих, тоді як у старих може посилювати вікові дисбіотичні зміни [3]. Зміни мікробіому корелюють з морфологічними змінами, впливаючи на бар'єрну функцію та експресію транспортерів нутрієнтів [9].

Висновки.

Узагальнюючи отримані дані, можна сформулювати рекомендації щодо оптимальних протоколів ІГ для різних вікових груп з точки зору морфофункціонального стану тонкої кишки. Для молодих організмів можливе застосування різноманітних протоколів ІГ (TRF, альтернативне голодування, періодичне голодування) завдяки високій пластичності та регенеративному потенціалу тонкої кишки, при цьому оптимальними є TRF з 8-12-годинним вікном харчування та альтернативне голодування. Для зрілого віку перевагу слід віддавати більш м'яким протоколам ІГ, зокрема TRF з 10-12-годинним вікном харчування. Альтернативне голодування рекомендується з модифікаціями (дозволене обмежене споживання калорій у дні голодування), а періодичне голодування тривалістю понад 48 годин слід застосовувати з обережністю. Для похилого віку найбільш безпечним є TRF з 12-14-годинним вікном харчування. Альтернативне голодування не рекомендується через високий ризик атрофічних змін слизової оболонки та мальабсорбції, а періодичне голодування тривалістю понад 24 години протипоказане через обмежений регенеративний потенціал тонкої кишки. До перспектив подальших досліджень ми відносимо поглиблене вивчення сигнальних шляхів (Wnt/ β -catenin, mTOR, NF- κ B) та їх ролі у віковій адаптації кишечника та подальший аналіз впливу ІГ на кишковий мікробіот у контексті морфологічних змін.

Література

1. Chaix A, Manoogian EN, Melkani GC, Panda S. Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. *Annu. Rev. Nutr.* 2019;39(1):291-315. DOI: [10.1146/annurev-nutr-082018-124320](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124320).
2. Zhang X, Zou Q, Zhao B, Zhang J, Zhao W, Li Y, et al. Effects of alternate-day fasting, time-restricted fasting and intermittent energy restriction DSS-induced on colitis and behavioral disorders. *Redox Biol.* 2020;32:101535. DOI: [10.1016/j.redox.2020.101535](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101535).
3. Manoogian ENC, Chow LS, Taub PR, Laferrère B, Panda S. Time-restricted Eating for the Prevention and Management of Metabolic Diseases. *Endocr. Rev.* 2022;43(2):405-436. DOI: [10.1210/edrv/bnab027](https://doi.org/10.1210/edrv/bnab027).
4. Li L, Li R, Tian Q, Luo Y, Li R, Lin X, et al. Effects of healthy low-carbohydrate diet and time-restricted eating on weight and gut microbiome in adults with overweight or obesity: Feeding RCT. *Cell Rep. Med.* 2024;5(11):101801. DOI: [10.1016/j.xcrm.2024.101801](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101801).
5. Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metab.* 2019;29(3):592-610. DOI: [10.1016/j.cmet.2019.01.018](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.018).
6. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity.* 2018;26(2):254-268. DOI: [10.1002/oby.22065](https://doi.org/10.1002/oby.22065).
7. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, et al. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab.* 2015;22(1):86-99. DOI: [10.1016/j.cmet.2015.05.012](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.012).
8. Pak HH, Haws SA, Green CL, Koller M, Lavarias MT, Richardson NE, et al. Fasting drives the metabolic, molecular and geroprotective effects of a calorie-restricted diet in mice. *Nat. Metab.* 2021;3(10):1327-1341. DOI: [10.1038/s42255-021-00466-9](https://doi.org/10.1038/s42255-021-00466-9).
9. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLOS ONE.* 2019;14(1):e0209353. DOI: [10.1371/journal.pone.0209353](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209353).
10. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: Progress and future directions. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022;18(5):309-321. DOI: [10.1038/s41574-022-00638-x](https://doi.org/10.1038/s41574-022-00638-x).
11. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab.* 2019;30(3):462-476.e6. DOI: [10.1016/j.cmet.2019.07.016](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.016).
12. Rangan P, Choi I, Wei M, Navarrete G, Guen E, Brandhorst S, et al. Fasting-Mimicking Diet Modulates Microbiota and Promotes Intestinal Regeneration to Reduce Inflammatory Bowel Disease Pathology. *Cell Rep.* 2019;26(10):2704-2719.e6. DOI: [10.1016/j.celrep.2019.02.019](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.019).
13. Mishra S, Persons PA, Lorenzo AM, Chaliki SS, Bersoux S. Time-Restricted Eating and Its Metabolic Benefits. *J. Clin. Med.* 2023;12(22):7007. DOI: [10.3390/jcm12227007](https://doi.org/10.3390/jcm12227007).
14. Fu R, Zhang P, Zhang JW, Hong Y, Chen B, Cao GD. Intermittent fasting exacerbates colon inflammation by promoting Th17 cell differentiation through inhibition of gut microbiota-derived indoleacrylic acid. *World J Gastroenterol.* 2025;31(22):108815. DOI: [10.3748/wjg.v31.i22.108815](https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i22.108815).
15. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2017;26(4):672-685.e4. DOI: [10.1016/j.cmet.2017.08.019](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019).
16. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab.* 2020;32(3):366-378. DOI: [10.1016/j.cmet.2020.06.018](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.018).
17. Hoddy KK, Marlatt KL, Çetinkaya H, Ravussin E. Intermittent Fasting and Metabolic Health: From Religious Fast to Time-Restricted Feeding. *Obesity.* 2020;28(1):S29-S37. DOI: [10.1002/oby.22829](https://doi.org/10.1002/oby.22829).
18. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J. Gerontol. Ser. A.* 2018;73(3):318-326. DOI: [10.1093/gerona/glx227](https://doi.org/10.1093/gerona/glx227).
19. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet. *Cell Metab.* 2012;15(6):848-860. DOI: [10.1016/j.cmet.2012.04.019](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019).
20. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab.* 2016;23(6):1048-1059. DOI: [10.1016/j.cmet.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001).
21. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(26):2541-2551. DOI: [10.1056/NEJMr1905136](https://doi.org/10.1056/NEJMr1905136).
22. Paukkonen I, Törrönen EN, Lok J, Schwab U, El-Nezami H. The impact of intermittent fasting on gut microbiota: A systematic review of human studies. *Front. Nutr.* 2024;11:1342787. DOI: [10.3389/fnut.2024.1342787](https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1342787).
23. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018;19(2):81-94. DOI: [10.1038/nrn.2017.156](https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156).
24. Catterson JH, Khericha M, Dyson MC, Vincent AJ, Callard R, Haveron SM, et al. Short-Term, Intermittent Fasting Induces Long-Lasting Gut Health and TOR-Independent Lifespan Extension. *Curr. Biol.* 2018;28(11):1714-1724.e4. DOI: [10.1016/j.cub.2018.04.015](https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.015).
25. Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr. J.* 2012;11(1):98. DOI: [10.1186/1475-2891-11-98](https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-98).
26. Pietrocola F, Pol J, Vacchelli E, Rao S, Enot DP, Baracco EE, et al. Caloric Restriction Mimetics Enhance Anticancer Immunosurveillance. *Cancer Cell.* 2016;30(1):147-160. DOI: [10.1016/j.ccell.2016.05.016](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.05.016).
27. 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.* 2017;7(1):4. DOI: [10.3390/bs7010004](https://doi.org/10.3390/bs7010004).
28. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proc. Nutr. Soc.* 2017;76(3):361-368. DOI: [10.1017/S0029665116002986](https://doi.org/10.1017/S0029665116002986).