

Старение: воспоминание о будущем.

Фролькис Владимир Вениаминович

*Заведующий отделом биологии старения
Института геронтологии АМН Украины.*

Посвящаю соавтору моей жизни

*Желания рождают вдохновение,
Стремление вперед и озарение,*

А это за собой влечет

Чувств и творчества возвышенный полет.

Воспоминания рождают вдохновенье.

Им свойственны неповторимые мгновенья –

Невозвратимое еще раз пережить

И радость прежней жизни ощутить.

Введение

У каждого жанра свои законы. А.П.Чехов писал, что если в первом акте пьесы на стене висит ружье, то в третьем оно должно выстрелить. В научных исследованиях и публикациях, также как и в детективных романах, бывает наоборот – сначала мы узнаем, что произошло, а затем уже – почему и как произошло. Это полностью относится к геронтологии, к проблеме старения. Не только геронтологи, но и каждый человек знает в чем проявляется старение. Главное же понять "почему" и "как"?

Никто никогда и нигде не сомневался, что проблема старения была и остается одной из наиболее актуальных в естествознании. Спорили только о реальности успеха, о своевременности и целесообразности затраты усилий и средств на эту область науки. Это важно, ибо ни в одной стране, особенно у нас, нельзя равномерно развивать все отрасли знания. Необходимо выделение приоритетов. В геронтологии происходят сейчас крупные выдающиеся события. Они связаны с выяснением фундаментальных механизмов старения, разработкой средств увеличения продолжительности жизни. Основы проблемы старения, ее успехи всегда в значительной мере связывали с наукой Украины – "отец геронтологии" И.И.Мечников, прекрасная научная школа А.А.Богомольца, харьковская научная школа А.В.Нагорного и В.И.Никитина и, наконец, один из самых крупных и авторитетных в мире – Институт геронтологии АМН Украины. Традиционность и актуальность должны сделать геронтологию одним из приоритетов нашей науки.

Современная медицина строго специализируется. Это хорошо и плохо. Кто-то сказал, что сейчас у каждого врача есть своя любимая болезнь. Однако, чем бы ни заниматься, есть одна общая неизбежность – всем врачам приходится встречаться со старением, ибо старение – основа развития основных болезней человека, старение влияет на качество жизни, на здоровье любого человека. Более

того, нет более эффективного пути профилактики основных болезней человека, чем влияние на темп старения.

Прогнозы

Жизнь человека – мгновение и вечность. Она стремительно проносится, но она вмещает в себя все, что было с ним и что было до него, она оставляет след, во всяком случае биологический, в будущем. У английского поэта У.Блейка есть такие строки:

*В одном мгновеньи видеть вечность,
Огромный мир – в зерне песка.
В единой горсти – бесконечность.
И небо – в чашечке цветка.*

Так и человеческая жизнь. В конечном итоге, задача геронтологии – увеличение индивидуальной, а может быть и видовой продолжительности жизни, улучшение качества жизни – предупреждение старческой дряхлости, возрастной патологии. Говорят, кот с колокольчиком мышей не ловит. Вместе с тем, прогнозы важны, ибо они заставляют оценивать необходимые направления развития науки и общества. Один из надежных путей прогнозирования – это сочетание экспертных оценок с анализом потока научных статей. Однако, многое зависит от интуиции, воображения, вдохновения, знаний ученого. Они, как и у поэта, могут стать основой самых неожиданных ассоциаций, обобщений, прозрений, прогнозов, открытий.

Время идет, а многие прогнозы не сбываются. Пятнадцать лет назад, по данным института геронтологии, 37,1% опрошенных экспертов из разных стран полагало, что темп старения человека с помощью препаратов – геропротекторов, удастся замедлить к концу XX века, а сейчас 21,7% полагают, что это удастся сделать к 2010 году. Пятнадцать лет назад 17,9% экспертов считало, что прорыв видového барьера продолжительности жизни произойдет к 2040 году, а сейчас 39,0% полагают, что это случится позже, а 61,0% считает это вообще нереальным. Еще в 60-х годах большая группа американских ученых, объединенная в "Ренд корпорейшн", прогнозировала увеличение продолжительности жизни человека к 2020 г. на 50 лет. Многие участники этого опроса уже отказались от этого прогноза.

Прогнозы не сбываются. Вместе с тем, следует признать реальной принципиальную биологически обоснованную возможность разработки средств продления жизни. Вот три группы факторов, подтверждающих это: 1) сама природа создала видовое разнообразие в продолжительности жизни от нескольких часов до сотен лет; 2) внутри любого вида и, в том числе и человеческой популяции, есть удивительные примеры долголетия, т.е. возможности особого пути возрастного развития; 3) экспериментальная геронтология уже сегодня знает подходы к увеличению индивидуальной продолжительности жизни на 30–50%.

Геронтология не изолированный остров в мире науки. Ее успехи будут во многом определяться общими достижениями биологии и медицины. На основании анализа потока публикаций и мнения большой группы наших и зарубежных геронтологов Ю.К. Дупленко и С.Г. Бурчинский приходят к выводу, что в ближайшие годы наибольшее развитие получат работы в области молекулярно-

биологических и генетических механизмов старения, нейрогеронтологические работы. Следует полагать, как это будет ясно из последующего изложения, особую значимость приобретут работы по изучению механизмов, противодействующих старению, по внутриклеточной регуляции (изменение связей органоидов клетки, механизмы их гибели), по установлению роли побочного действия всех метаболических циклов в механизме старения и, конечно, поиск путей профилактики возрастной патологии, продления жизни.

Продолжительность жизни

У одного из героев Бальзака шагренева кожа отсчитывала часы жизни и с каждым исполненным желанием она становилась все меньше и меньше. Ее нельзя было ни растянуть, ни удлинить. У каждого человека есть своя "шагренева кожа", но, в отличие от бальзаковского героя, именно неиссякаемость желаний удлиняет сроки жизни.

С позиции биолога и медика (по сути дела так говорить неверно, ибо каждый медик является биологом) – в конечном итоге, продолжительность жизни человека определяется триадой: вид, наследственность, образ и условия жизни. Средняя продолжительность жизни человека в разные века была разной. В Древнем Риме, к примеру, средняя продолжительность жизни была равна 20–25 годам. Виной, конечно, – болезни, среда, образ жизни. Крупнейшие геронтологи полагают, что видовая продолжительность жизни (как бы потенциальная продолжительность жизни) человека с веками не меняется. Однако, многое изменилось в биологии человека за сотни лет – и длительность периода роста и репродуктивного периода, и физическое развитие (рыцарские доспехи не налезут на усредненного современного юношу); и количество информации, перерабатываемой мозгом. Это и многое другое позволяет рискнуть утверждать, что видовая продолжительность жизни (ПЖ) также возросла и человеку сейчас больше ассигновано, чем раньше.

Для механизмов увеличения продолжительности жизни важно иметь хорошую наследственность, долголетних родителей. Конечно, лучше иметь, чем не иметь, и доказательств этому много. Однако, только у 30–50% долгожителей в роду были долголетние родители. Наследование окажется еще меньше, если учесть, что в семьях долгожителей, а они часто многодетны, только немногие потомки живут долго. Некоторые исследователи полагают, что если продолжительность жизни родителей превышает среднюю ПЖ населения на 20 лет, то потомки выиграют из этого "наследства" только 3–5 лет дополнительной жизни. Следует иметь в виду, что при слиянии половых клеток происходит не простая суммация их генетического аппарата, а его перекombинация, которая приводит к изменению характера генной регуляции, к иному уровню течения биологических процессов.

Ряд крупных демографов в СССР еще в 70-х годах прогнозировали, что к 2000 году средняя продолжительность предстоящей жизни (это показатель того, сколько проживет родившийся в данное время человек при данном уровне смертности) будет равен 80–85 годам. Действительно, во многих развитых странах мира продолжительность жизни, пусть и не гигантскими шагами, возрастает. В Японии, Швеции, Швейцарии, Франции и некоторых других странах средняя продолжительность предстоящей жизни для мужчин равна 74–76 годам, для

женщин 80–82 годам. Особенно интересен "японский феномен". В Японии удалось достигнуть высокой продолжительности жизни в довольно короткий период времени – за 10–12 лет. Иное дело у нас в стране. Средняя продолжительность жизни не нарастает, а падает. В 1996 г. для мужчин она составляла 61,2 года, для женщин – 72,7, общая – 67,2 года. Еще несколько лет назад по данным ВОЗ среди 63 стран Украина по продолжительности жизни мужчин занимала 57 место, женщин – 45-е. Особенно велика разница в средней продолжительности жизни мужчин и женщин. Она равна 11,5 года. Вместе с тем, одним из основных резервов для повышения средней продолжительности жизни в экономически развитых странах являлось уменьшение разрыва между смертностью мужчин и женщин. Следует признать, что определенный разрыв в продолжительности жизни в 3–5 лет предопределен биологически – особенности генетического аппарата (у женщин две X-хромосомы), соотношение половых гормонов, эволюционно закрепившийся более высокий уровень адаптационных механизмов в связи с предстоящей нагрузкой при беременности, более растянутый во времени климактерический период у мужчин и др. Ведь именно климактерические нарушения часто становятся причиной развития патологии (атеросклероз, артериальная гипертензия, остеопороз и др.).

Превышение смертности над рождаемостью стало серьезной угрозой для украинского народа. В 1994 г. в Украине умерло на 234 тыс. человек больше, чем родилось, в 1995 г. – на 299,7 тыс. человек, а в 1996 уже на 400,0 тысяч больше. Это угрожает депопуляцией народа.

Для того, чтобы понять причины нашего отставания в продолжительности жизни, следует иметь в виду, что по расчетам исследователей в разных странах мира здоровье народа на 45–55% определяется образом жизни (питание, условия труда, материально-бытовые факторы), на 17–20% – внешней средой, природно-климатическими условиями; на 8–10% – генетической биологией человека; на 8–10% – здравоохранением. Существует прямая связь между национальным доходом на душу населения, его рациональным распределением и продолжительностью жизни народа. В Украине многое – и экология, и материальные факторы, и доход на душу населения, и здравоохранение – становятся причиной низкой продолжительности жизни. Медицинская помощь пожилым при стремительно нарастающей ее платности становится более важной причиной смертности у нас в сравнении с другими странами. Еще в XVIII веке французский философ Ш.Л.Монтескье писал: "Человек не имеет более страшного врага, чем болезнь, а что такое нищета, как не непрерывная болезнь?"

Старение и антистарение

Генрих Гейне писал: "Природа подобно великому поэту умеет чрезвычайно экономными средствами достигать удивительного разнообразия". Действительно, все многообразие живого достигается за счет приспособления, самовоспроизведения, информации, саморегуляции, изменчивости и наследственности. Более 30 лет назад мы выдвинули адаптационно-регуляторную теорию возрастного развития. Адаптационной (приспособительной) она называется потому, что объясняет главное: почему развивается старение, почему

при старении сокращаются приспособительные возможности организма – основа снижения качества жизни, развития болезней, увеличения вероятности смерти. Регуляторной она называется потому, что объясняет наступающие с возрастом изменения, нарушения регуляции, вернее саморегуляции. В организме все регулируется, однако, в возрастных изменениях особое значение имеют сдвиги на двух уровнях: а) изменения в регуляции работы генов, в которых заключен код построения белков, б) изменения в нервной и гормональной регуляции. Именно на этом пути анализа фундаментальных механизмов старения нам с большой группой сотрудников Института геронтологии АМН Украины удалось доказать, что наряду с процессом старения существует и процесс антистарения или, как мы его еще называем, витаукт (от лат. вита – жизнь, ауктум – увеличивать). Антистарение яснее и понятней; витаукт – правильное. Антистарение потому и является витауктом, что не только противодействует старению, но и приводит к новым формам функциональной организации, способствующим увеличению адаптационных возможностей организма в эволюции. Иными словами, старение и антистарение являются важными факторами эволюции организма. Раньше и теперь обсуждается одна сторона проблемы: влияет ли эволюция на старение. Сейчас следует обсуждать и другую сторону проблемы: старение и антистарение влияют на эволюцию, приводя к закреплению по наследственности определенных адаптивных механизмов. Проявление процесса антистарения удалось выявить на разных уровнях жизнедеятельности организма. Причем часть механизмов антистарения закреплена наследственно. К примеру, система "репарации" генетического аппарата; система обезвреживания так называемых свободных радикалов, повреждающих белки, нуклеиновые кислоты, мембраны клеток (система антиоксидантов) и др. Другие механизмы антистарения активируются в ходе старения благодаря саморегуляции живого (активация ряда ферментов, повышение чувствительности ряда клеток к гормонам при ослаблении функции некоторых желез внутренней секреции, гипертрофия и многоядерность клеток и др.). Одни механизмы антистарения направлены на создание более надежных, менее разрушаемых, менее подверженных старению систем; другие на компенсацию, ликвидацию последствий старения. Баланс процессов старения и антистарения определяет продолжительность жизни, долговечность организма (рис. 1).

СТАРЕНИЕ

Экзогенные и эндогенные факторы, генетические предпосылки, болезни, стрессы, нарушение передачи в двух контурах саморегуляции – генорегуляторном и нейрогуморальном, ксенобиотики, свободные



АНТИСТАРЕНИЕ (ВИТАУКТ)

Репарация ДНК, антиоксиданты, процессы детоксикации, антигипоксическая система, активация ряда обменных циклов, гиперфункция клеток, пластичность мозга, антистрессовая система, мобилизация добавочных

радикалы, гликозилирование,
изменение концентрации
водородных ионов,
кислородное голодание,
пептидные остатки,
аутоиммунные процессы,
апоптоз, некроз,
иммуноцитоллиз, генетическое
<метастазирование>,
укорочение теломер, белки
старения, ослабление синтеза
инверторов, ослабление
нервного контроля и др.

функциональных единиц,
появление гигантских
митохондрий, активация ряда
обратных связей, ослабление
обратного захвата медиаторов,
активация ряда ферментов,
белки антистарения и др.

ЭТАГЕНЕЗ



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Рис. 1. Процессы старения и антистарения (витаукта), определяющие этагенез, продолжительность жизни.

Биологи и медики всегда и везде искали, что ослабляется, нарушается в процессе старения, и не фиксировали внимание на не менее важном – что мобилизуется, активизируется с возрастом – на процессе антистарения. В конечном итоге, баланс процессов старения и антистарения, витаукта определит продолжительность жизни и все возрастное развитие. Декарт писал: "Объясните значение слов и половина споров у человечества исчезнет". Это полностью относится к науке и, в частности, к возрастной периодизации. До сих пор нет единства мнений о термине "онтогенез", предложенном Э. Геккелем в 1866 г. Одни понимают под этим период становления организма (так понимал и сам Геккель), другие говорят даже о позднем онтогенезе, включая сюда старость. Наши представления о балансе старения и антистарения, витаукта позволяют предложить новую возрастную классификацию. Все возрастное развитие можно назвать этагенезом (от греч. этас – возраст). Мы предлагаем все возрастное развитие, весь этагенез разделить на три периода: онтогенез в его классическом понимании, как период реализации генетической программы, период роста и становления репродуктивной способности, мезогенез – относительно стабильный период, период баланса процессов старения и антистарения, витаукта; геронтогенез – период преобладания процессов старения над витауктом, период неуклонного снижения жизнеспособности, приспособительных возможностей организма. Между этими периодами нет резких переходов (рис. 2). На основании всего этого можно предложить следующую биологическую формулу: этагенез = онтогенез + мезогенез + геронтогенез. Продление периода мезогенеза привело бы к оптимальному изменению не только количества, но и качества жизни. Мы полагаем, что геронтология – это наука о долговечности организма, и воздействия

на повышение надежности, долговечность организма должны быть направлены на все этапы этагенеза. Геронтология в будущем все больше и больше внимания будет обращать на процессы антистарения, витаукта. Это будет не просто оптимистическая тенденция в развитии геронтологии, но и новая идеология науки.



Рис. 2. Различные возрастные периоды

Синдромы старения

Все мы стареем одинаково и каждый из нас стареет по-своему. Для старения характерна гетерохронность – различие во времени наступления выраженных проявлений старения. Так, к примеру, атрофия вилочковой железы у человека начинается в период полового созревания, а некоторые функции гипофиза сохраняются до глубокой старости. Гетеротропность – неодинаковая выраженность процесса старения в различных структурах организма. Так, например, возрастные изменения в пучковой зоне коры надпочечников выражены меньше, чем в клубочковой и сетчатой зонах.

Одни параметры организма прогрессивно снижаются после достижения зрелого возраста (ряд показателей памяти, физическая и умственная работоспособность, секреторная деятельность пищевых желез и др.); другие существенно не изменяются с возрастом (концентрация сахара в крови, некоторые показатели кислотно-щелочного равновесия, активность многих ферментов, мембранный потенциал клеток и др.); третьи возрастают (синтез некоторых гормонов, активность некоторых ферментов, артериальное давление, тонус сосудов, содержание холестерина, атерогенных липопротеинов и др.). Существуют общие фундаментальные механизмы и проявления старения и их индивидуальная вариабельность. Все это позволило нам сформулировать положение о существовании синдромов старения. Это синдромы, характеризующиеся более выраженными проявлениями со стороны той или иной системы: нейрогенной, эндокринной, гемодинамической и др. Особенно важны синдромы, выделяемые по темпу старения, – ускоренное и замедленное старение. Ускоренное старение характерно сейчас для нашей популяции. Оно является основой более раннего развития возрастной патологии (атеросклероз и его последствия, рак, диабет и др.) и тем самым – одной из ведущих причин сокращения продолжительности жизни. Ускоренное старение снижает работоспособность, репродуктивную способность, сказывается на памяти, эмоциях, поведении, вегетативных реакциях человека и др.

Ускоренное старение развивается в результате действия комплекса внешних и внутренних факторов (болезнь, наследственный груз, образ жизни, экология). Пожалуй, ничто так не моделирует ускоренное старение, как ионизирующее

облучение. Все это делает понятным, что предупреждение ускоренного старения будет наиболее эффективным подходом к профилактике основных болезней человека, увеличению продолжительности его жизни.

Синдром замедленного старения ведет к долголетию, к увеличению продолжительности жизни. При замедленном старении уровень многих функциональных и метаболических показателей у 80–90-летних людей такой, как в общей популяции у 60–70-летних. Главная задача всей системы профилактики в будущем – перевести ускоренное старение в замедленное. Для характеристики темпа старения, типа его течения важно определение биологического возраста. В Институте геронтологии АМН Украины разработан ряд батарей тестов для определения как общего биологического возраста, так и парциального (биологический возраст отдельных систем). Их сопоставление друг с другом позволяет установить за счет какой системы в большей мере изменяется общий биологический возраст. В основе как ускоренного, так и замедленного старения у разных людей может лежать разный баланс процессов старения и антистарения.

Генорегуляторные механизмы

Генетический аппарат можно назвать "клавиатурой жизни". Если жизнь на Землю была перенесена из космоса или создана Всевышним Молекулярным Биологом, то сделано это было в виде молекулы ДНК. Конечно, во Вселенной где-то существует живое, если не сказать разумное. Оно должно быть основано на двух принципах – информации и самовоспроизведении. Трудно придумать более подходящее и универсальное для этого, чем ДНК и генетическая информация. Благодаря этим принципам они могут создавать живое, хотя и несходное с земным. В каждом из генов расположен код, программа построения отдельного белка. Геном имеет мощный регуляторный аппарат. Кто-то правильно сказал, что в геноме одной клетки находится больше информации, чем в Британской энциклопедии. В каждой клетке "работают" только 4–5% генов. В зависимости от регуляции генов будет реализовываться генетическая информация, происходит дифференцировка клетки.

Мы утверждаем, что первичные механизмы старения связаны с нарушением генной регуляции. Ее изменения ведут к сдвигу соотношения синтеза разных белков, снижению потенциальных возможностей белоксинтетических систем. Это ограничивает пластическое обеспечение клетки и, в конце концов, ее приспособительных возможностей. Чрезвычайно важно то, что изменение генной регуляции может привести к активации репрессированных, ранее "молчавших" генов.

Мы провели опыты, давшие парадоксальный результат. Вещества, блокирующие определенную группу генов, приводили к увеличению, и значительному, продолжительности жизни. Они, очевидно, блокировали гены, в которых синтезируются "белки старения", ведущие к гибели клеток. Если удастся выделить этот ген, выделить эти белки и научиться их связывать, то продолжительность жизни клетки резко возрастет. Мы настаиваем на том, что есть и "белки антистарения". Они стабилизируют мембрану клетки, "защищают"

некоторые другие белки от разрушающего влияния, предупреждают клетку о гибели.

В наследственном аппарате человека в каждой клетке находится до 15–20% провирусов. Они накопились в ходе длительной эволюции живого от ее низших форм (вирус) до высших (человек). Вирусы – неклеточная форма жизни, способная проникать в живые клетки и там размножаться. Провирус (от греч. про – перед, раньше и вирус) находится в клетке хозяина и объединен с его наследственным аппаратом. В определенных условиях может происходить активация провирусов с множеством последствий, к примеру, это может привести к образованию онковирусов и раковому перерождению клетки. Провирусы, находящиеся в наших клетках, в определенной ситуации могут стать причиной появления ранее не существовавших вирусных инфекций, не менее страшных, чем СПИД.

Можно предполагать (это требует еще специальных доказательств), что при старении в результате нарушения регуляции работы генов могут активироваться определенные провирусы, нарушающие внутриклеточное "хозяйство" и ведущие к гибели клеток. Косвенным подтверждением этому могут быть наши экспериментальные данные о том, что некоторые вещества, блокирующие считывание определенной генетической информации, увеличивают продолжительность жизни. Так может возникнуть вирусная гипотеза старения.

В результате процессов старения и, в особенности, генорегуляторных сдвигов может происходить гибель клеток. Она неравномерно выражена в разных органах и, более того, в одном и том же органе. Особенно важна для судьбы организма гибель нейронов в разных структурах мозга. Количество идентичных клеток в органах (печень, скелетная мышца, миокард и др.) достаточно велико в сравнении с ограниченным нервным центром, имеющим специфическую функцию. Таким образом, чем больше коэффициент клеточных потерь (число погибших клеток к общему числу клеток), тем выраженнее будут функциональные нарушения. Механизм гибели клеток при старении различен. Это и запрограммированная смерть по типу апоптоза. (Прекрасный эпиграф взял к своей статье об апоптозе как результате синтеза и выхода из митохондрий "белка-самоубийцы" В.П. Скулачев: "Мадам, уже падают листья" – романс А.Вертинского. Апоптоз по-гречески – опадение листьев.) Это и разрыв лизосом, этих, как их назвал лауреат Нобелевской премии Сент-Джерди, "мешков самоубийства", с выходом в цитоплазму активных протеолитических ферментов. Это и обычный некроз, обусловленный внешними и внутренними факторами. Это и иммуноцитоллиз (так мы предположительно назвали гибель любой клетки в результате образования внутри нее аутоантител). Нам кажется, что этот, еще никем не описанный тип гибели клеток, очень распространен. В любой клетке существуют гены, кодирующие самые различные белки. Если в клетках органов иммунитета экспрессированы гены различных иммуноглобулинов, то в большинстве клеток в обычных условиях они молчат. Можно предполагать, что в определенных ситуациях, к примеру, при старении они активируются, и появляются антитела и аутоантитела. Иными словами, речь идет о существовании общей системы иммунитета и универсальной ограниченной внутриклеточной системы.

Генорегуляторный механизм сложен. Это не простая система сигнал – ответ. Дэвидсону принадлежит термин "умные гены" (smart genes). Это гены, реагирующие на комбинацию сигналов между генами регуляторной сети. Это своего рода компьютер, в котором происходит трансформация сигналов и, в зависимости от складывающейся ситуации, возникают комбинации экспрессии и репрессии генов. Таким образом, этагенез и его периоды – это не появление новых генов, а изменение их регуляции. Изучение генного компьютера может в будущем перевернуть все наши представления о старении, антистарении, развитии. Ведь есть генетическая информация, пока недостаточно изученная, которая определяет общую структуру клеток, число клеток в органе, межклеточные взаимоотношения, размер, форму органа и пр. Можно полагать, что этот надклеточный и межклеточный интегративный уровень генетической информации определяет системность нарушений в процессе старения. Когда страдает этот алгоритмический механизм, наступают генорегуляторные сдвиги, экспрессия и репрессия генов, кодирующих белки старения и антистарения. Очень важно раскрыть сущность этих сигналов, передающих информацию от генома одной клетки к другой, от генома к другим органоидам клетки. Быть может, ими могут быть инверторы. Так мы назвали новый класс внутриклеточных регуляторов, осуществляющих контроль генома над состоянием плазматической мембраны. Важно то, что инверторы могут проникать в кровь и передавать информацию от клетки к клетке. При старении синтез инверторов ослабляется, и это становится важным гено-мембранным механизмом старения клетки. Вследствие снижения синтеза инверторов при старении ослабляется реакция клеток на гормоны, активный транспорт веществ через плазматическую мембрану, межклеточные контакты. Этому способствуют и изменения самой мембраны, препятствующие выходу инверторов из клеток. Итак, с возрастом инверторные механизмы старения могут нарушать не только внутриклеточную регуляцию, но и межклеточные связи. Если действительно инверторы осуществляют межгеномные связи, то станет понятным важный механизм синхронизации деятельности клеток, механизм их нарушения как основы многих видов патологии.

Возможен, хотя это еще гипотетично, еще один механизм старения клеток, основанный на горизонтальном межклеточном переносе генетической информации, т.е. как бы межклеточное возрастное "метастазирование" генами. Речь идет о том, что в условиях гибели клеток при старении в них происходит фрагментация ДНК, возникновение мельчайших обломков генома, порой генов в комплексе с регуляторным механизмом. Как известно, пиноцитоз – захват пузырьков, крупных молекул присущ многим клеткам. Следует подчеркнуть, что благодаря пиноцитозу в клетку могут поступать частицы большие, чем отдельные гены с регуляторным механизмом. Они попадают в межклеточную жидкость и отсюда, в условиях измененной с возрастом плазматической мембраны, проникают внутрь соседних клеток, а может и находящихся в отдалении. При определенных условиях эти генные метастазы могут начать вмешиваться в регуляцию генома клетки, во всю систему биосинтеза белка в ней, а впоследствии распадаться. Это межклеточное "перемещение", трансгенное метастазирование, перенос генетического материала особенно реален, если учесть, что в состав хроматина

входит липидный компонент и может возникнуть как бы своеобразная "липосома", более легко проходящая через плазматическую фосфолипидную мембрану. В пользу этого предположения хотелось бы привести данные по генной терапии. В нашей работе ген апопротеина А1 в определенной конструкции, помещенный в липосому, различными методами вводился в организм, в печень крыс. Проникнув в клетки, в частности гепатоциты, ген апопротеина А1 человека начинает экспрессироваться, и в крови появляется человеческий белок апопротеин А1. Нечто подобное по своему механизму возникает при гибели клеток и горизонтальном переносе фрагментов генома. Совершенно очевидно, что возможные последствия этого могут быть чрезвычайно разнообразны, в зависимости от количества и генной специфики переносимого материала, состояния клетки. Важно и то, что, быть может, по этому принципу в клетку могут попадать и фрагменты ДНК, содержащие провирусы. В условиях, когда исчезает, разрушается общегеномная регуляция при переходе ее на автономный режим, могут активироваться провирусы. По такому же принципу могут активироваться гены, синтез белков, ранее не синтезировавшиеся в клетке хозяина.

Конечно, гибель клеток постоянно происходит в организме, и в каком-то подпороговом варианте это эффект может присутствовать всегда. Однако, при старении происходит: а) увеличение количества гибнущих клеток, что может дать новое качество наступающих изменений; б) снижение фагоцитарной активности и соответствующее обезвреживание частиц; в) изменение фосфолипидного состава плазматических мембран, облегчающее переход геномного материала внутрь клеток; г) изменение характера метастазирующего материала (быть может, из старых клеток в него могут попадать "гены старения", рис.3).

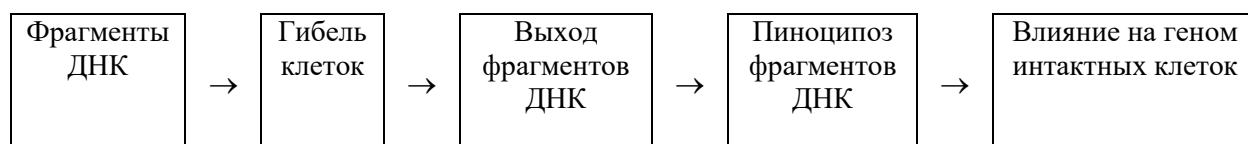


Рис. 3. Гипотеза трансгеномного <метастазирования> при старении

Нейрогуморальные механизмы старения и антистарения

Есть давний спор о возрасте и творчестве, о возрасте и качестве жизни. Л.Н. Толстой в возрасте 82 лет писал в своей записной книжке: "В глубокой старости думают, что доживают свой век, а, напротив, тут-то идет самая драгоценная нужная работа жизни и для себя, и для других. Ценность жизни обратно пропорциональна квадрату расстояния от смерти". Все это – не только философское утверждение, а почти математическая формула. Действительно, чем раньше человек задумывается о смерти, тем раньше все второстепенное уходит на задний план и остается главное, во имя чего стоит жить. Действительно, нет молодых и старых ученых, писателей, художников и т.д. Есть талантливые и бесталанные.

Функция мозга обеспечивает важнейшие механизмы антистарения за счет высокого уровня регуляции внутренней среды организма и совершенного

приспособления к окружающей среде. Немецкий исследователь Г. Фриденталь и английский Г. Захер предложили коэффициент цефализации, под которым понимали отношение веса мозга к весу тела. На основании этих сопоставлений в видовом плане они пришли к выводу: "Более умный живет дольше". К сожалению, это не переносимо на индивидуальную продолжительность жизни человека. Хотя и здесь можно сказать: ленивый ум разрушается быстрее.

Итак, развитие мозга, механизмов нейрогуморальной регуляции – важнейший фактор антистарения. Однако, когда возрастные изменения самого мозга начинают нарастать, то это становится важнейшим механизмом старения организма. Возрастные изменения нейрогуморальной регуляции, функции мозга определяют важнейшие проявления старения организма (изменения психики, поведения, эмоций, памяти, работы анализаторов, умственной и физической работоспособности, репродуктивной способности, прекращение роста, регуляции функции физиологических систем, трофики тканей, адаптационных возможностей организма и мн. др.).

При старении, как нами было показано, ослабляются нервные влияния на клетки и органы. Это происходит из-за гибели нейронов, периферических нервных окончаний, ослабления синтеза медиаторов. Известно, что кроме срочных нервных влияний есть и медленные, и среди них нейронный транспорт веществ. По нервным волокнам от нервной клетки к органам движутся различные вещества (белки, аминокислоты, клеточные органеллы, вирусы, медиаторы и др.). Некоторые из них через синапс попадают в иннервируемые клетки. Оказалось, что при старении резко ослабляется нейронный ток веществ. Весь этот комплекс изменений может вызывать трофические изменения в иннервируемых органах и стать причиной возрастных изменений в клетках. Быть может, если существуют белки старения, активируются провирусы, то они могут также с нейронным током попадать в клетки, способствуя их старению. При старении изменяется и эндокринный контроль. Важным механизмом антистарения является то, что на фоне снижения активности ряда желез внутренней секреции может происходить повышение чувствительности клеток и органов к ряду гормонов. Это открытое нами явление имеет довольно широкое распространение – повышается чувствительность ко многим физиологически активным веществам, лекарственным препаратам и др. Это, конечно, важно и практически, ибо обуславливает необходимость пересмотра дозировок лекарственных препаратов, применяемых у людей пожилого и старческого возраста. Сложность состоит в том, что если к одним физиологически активным веществам чувствительность в старости растет, то к другим она падает. Вот почему нет и не может быть единого коэффициента изменения дозировок веществ в старости, а необходимо в каждом конкретном случае его установление.

В нашей лаборатории было показано, что некоторые стероидные гормоны (кортизон, тестостерон) с довольно большой скоростью движутся по нерву и более того, переходят через синапс в иннервируемую клетку, то, быть может, является новым, ранее неизвестным типом нейрогормональной регуляции. Важно то, что при старении скорость тока гормонов и их влияние на клетки ослабевают, что становится важным компонентом изменений в тканях. Если в нейронах могут

появляться белки старения, провирусы, то не могут ли они с нейронным током доходить до клеток, подавляя их активность?

Стресс-возраст-синдром и гипоталамус

Механизмы нейрогормональных проявлений старения сложны. Каждый знает что такое стресс; каждый избегает стрессов; и вместе с тем, каждый жить не может без стрессов. При этом, даже медики забывают тот механизм, то содержание, которое вложил крупнейший биолог нашего времени Ганс Селье в понятие стресса. Он считал, что при стрессе, при состоянии напряжения развивается общий адаптационный синдром, приспособливающий организм к воздействиям достаточной силы. Если бы не было этого, то, пожалуй, любые раздражения достаточной силы всегда губительно сказывались бы на организме. Другое дело – чрезвычайно сильные стрессы, часто повторяющиеся. Они могут приводить к истощению системы приспособления, к грубым, необратимым изменениям в организме, к болезням. Нам удалось показать, что продолжительность жизни животных, находящихся в обычных условиях, в условиях умеренных стрессов, больше, чем тех, которые жили при резком ограничении стрессовых воздействий или, наоборот, в условиях частых "сильных" стрессов. Г. Селье полагал, что без стресса никакая деятельность человека невозможна, а полная свобода от стрессов равносильна смерти. Итак, стресс может быть полезен, мобилизуя силы организма, и вреден, вызывая болезни, старение организма. Мы обратили внимание на то, что многие проявления старения сходны с теми изменениями, которые наступают у взрослых животных, у людей при стрессе. Это обосновало выдвинутую нами идею: при старении развивается, как мы его назвали, стресс-возраст-синдром. При стресс-возраст-синдроме многое имеет приспособительное значение, однако, многое становится причиной повреждения, болезней. Важно другое: если в молодом возрасте стрессовая ситуация мобилизует приспособительные возможности организма, то в пожилом возрасте на фоне уже имеющегося стресс-возраст-синдрома дополнительные стрессы могут привести к стойкому повышению артериального давления, инфаркту, инсульту и т.д. Это уже не парадокс, а понятное каждому – защитное переходит в свою противоположность – повреждение. Очень важно разобраться, оценить, спрогнозировать и знать, что и как активировать, а что подавлять.

СТАРЕНИЕ

- Изменение баланса положительных и отрицательных эмоций
- Неравномерное изменение возбудимости различных структур лимбической системы и гипоталамуса
- Изменение соотношений тонуса симпатических и

СТРЕСС

- Изменение баланса положительных и отрицательных эмоций
- Неравномерное изменение возбудимости различных структур лимбической системы и гипоталамуса
- Изменение соотношений тонуса симпатических и

<p>парасимпатических влияний. Ослабление нервного контроля</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышение концентрации адреналина, вазопрессина, АКТГ и кортизола в крови • Снижение концентрации тестостерона, тироксина, трийодглобулина, падение инсулиновой активности крови • Повышение концентрации бетаэндорфина, метэнкефалина, лейэнкефалина • Гибель клеток, очаговые некрозы • Свободно-радикальное повреждение клеток • Внутриклеточное накопление кальция • Иммунодепрессия • Снижение толерантности к углеводам • Гиперхолестеринемия • Дислиппротеинемия • Гипертензивные реакции • Снижение сократительной функции сердца • Гиперкоагуляция 	<p>парасимпатических влияний. Ослабление нервного контроля</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышение концентрации адреналина, вазопрессина, АКТГ и кортизола в крови • Снижение концентрации тестостерона, тироксина, трийодглобулина, падение инсулиновой активности крови • Повышение концентрации бетаэндорфина, метэнкефалина, лейэнкефалина • Гибель клеток, очаговые некрозы • Свободно-радикальное повреждение клеток • Внутриклеточное накопление кальция • Иммунодепрессия • Снижение толерантности к углеводам • Гиперхолестеринемия • Дислиппротеинемия • Гипертензивные реакции • Снижение сократительной функции сердца • Гиперкоагуляция
--	--

Шаперон – французское слово. Оно обозначает сопровождение, охрану. Раньше в высшем французском обществе девушки появлялись не сами, а в сопровождении дам, их называли шаперон. Сейчас шаперонами называют определенные белки. Они синтезируются при стрессе и играют охранительную роль, соединяясь с другими жизненно важными белками. Они как бы сопровождают их, делают их более долговечными, активными. Это один из молекулярных механизмов защиты при стрессе. В стареющих клетках синтезируется достаточное количество шаперонов. Однако, при добавочном стрессе синтез шаперонов, этих "белков стресса", в старости меньше, чем у взрослых, и это становится одной из причин ограничения их возможностей. Нейрогуморальные механизмы старения, также как и стресс-возраст-синдром, во многом определяются возрастными изменениями в гипоталамусе. Здесь сосредоточена связь регуляции эмоций, поведенческих реакций, внутренней среды организма. Оказалось, что в процессе старения функция отдельных ядер гипоталамуса (а их в гипоталамусе 32 пары) изменяется не только неравномерно, но и разнонаправленно. В результате этого, как определили я и В.В. Безруков,

наступает разрегулирование его функций со всеми последующими изменениями: преобладанием отрицательных эмоций над положительными, нарушением адекватной регуляции артериального давления и развитием артериальной гипертензии, коронарной недостаточности, существенными изменениями функции желез внутренней секреции. Изменения в гипоталамусе играют решающую роль в возрастных нарушениях репродуктивной функции, в развитии климакса. Именно от выраженности гипоталамических изменений во многом зависит характер течения климакса – физиологический или патологический. На рис. 4 представлены возможные соотношения между стрессом, старением и патологией.

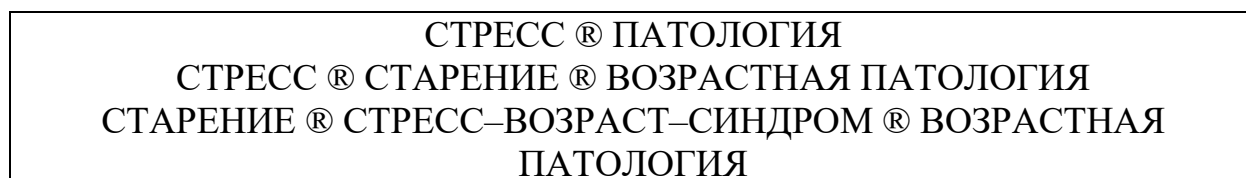


Рис. 4. Различные варианты влияния стресса на возрастную патологию

Еще одна гипотеза. Известно, что чем больше возраст матери, тем больше риск генетических аномалий у потомства. Так, генетический риск с возрастом матерей повышается от 0,1% в возрасте меньше 35 лет до 3,5% в возрасте 45 лет (в 35 раз больше). С этой точки зрения, климакс в какой-то мере защищает потомство и всю популяцию от вырождения. Чем объяснить эту синхронность нарастания угрозы поколениям и возникновения климакса? В половых клетках матери, быть может, синтезируется при нарушении регуляции генома фактор, назовем его условно климактерин, который оказывает влияние на синтез половых гормонов, состояние гипоталамуса. Половые клетки мужчин в значительно меньшей степени создают генетический риск у потомства, и климакс у мужчин развивается медленнее, постепеннее, длительнее.

Многие исследователи помещают в гипоталамусе часы старения. Действительно, слишком много связано с этой структурой мозга. Хорошо бы найти такой центр и разрушить его. Мы пытались это сделать в эксперименте, но не получили впечатляющего результата, хотя попытки не прекращаем. Конечно, в сложном организме есть первичные, вторичные и др. механизмы старения. Однако, вероятно, нет большого Бэна, Кремлевских курантов, часов на Крещатике и др. Это большой набор биологических часов, где все сосредоточено и рассредоточено. В каждой клетке есть свои биологические часы, отсчитывающие биологическое время – течение биологических процессов в координатах астрономического времени. Однако, организм не является простой суммой старения его клеток. Существуют механизмы сосредоточения регуляции и среди них особо важен гипоталамус с его 32 парами ядер, гипоталамус, в котором скрещивается эмоциональное, поведенческое, вегетативное, эндокринное, иммунологическое. С гипоталамусом связаны важнейшие механизмы половой дифференцировки, роста, возникновения и потеря репродуктивной способности и др. Гипоталамические нарушения определяют развитие различных форм возрастной патологии. Вот почему возрастное разрегулирование функции гипоталамуса в

комплексе с другими центральными механизмами может стать если и не часами, то расе maker'ом, водителем ритма старения и антистарения, определять важные механизмы долговечности организма.

Возрастная патология

В науке очень важно, хотя это бывает и очень трудно, за сходством увидеть различие, за различиями увидеть сходства. Именно на этом пути и рождается, с одной стороны, углубленный анализ, с другой – формируются обобщения, мировоззрения. Все это полностью к всегда спорной, теоретически и практически важной проблеме "старение и болезни".

Спор о соотношении старения и болезней не утихает с древности до наших дней. Теренций (II в. до н.э.) писал: "Старость есть болезнь"; Сенека (I в. до н.э.): "Старость – это неизлечимая болезнь"; Гален (II в. до н.э.) помещает старость на полпути между здоровьем и болезнью. В наши дни М. Грмек отмечает: "...ученые-медики эпохи барокко и эпохи ренессанса были склонны считать старость не столько болезнью, сколько потерей жизненности, приводящей к повышенной чувствительности к определенным заболеваниям". И.В. Давыдовский писал: "...старость не является болезнью в современном значении этого слова. Старость, как правило, болезненна... Эта "болезненность" естественна в том смысле, что она отражает естественные, сущностью старения обусловленные недуги старости". М.С. Мильман: "Старость – болезнь нормальная, физиологическая". Это положение о нормальных болезнях старости развивал и В.М. Дильман. В этих, да и в других рассуждениях обсуждается одна сторона проблемы – является ли старость болезнью – с широко идущими отсюда выводами: если это болезнь, то можно ею и не заболеть? Какой бы ни была старость – нормальной или отягощенной недугами, приятной порой жизни или немощным состоянием, мудрой или же полудементной, она неизбежна как этап возрастного развития, и вся суть проблемы в другом – отодвинуть, предупредить раннее возникновение возрастной патологии, ограничивающей возможности организма в старости и длительность самой жизни. Вот почему центр тяжести в проблеме перемещается к вопросу: в какой мере основные болезни человека второй половины его жизни связаны со старением, являются его проявлением? В свое время мы сформулировали наше отношение почти в виде лозунга: "Старение только подводит человека к пропасти, куда сбрасывают его болезни".

К старости болезни чаще возникают, накапливаются, приобретают количественные и качественные отличия. Существуют различные типы связи старения с болезнями: старение может перерасти, трансформироваться в болезнь; проявления болезни могут суммироваться с проявлениями старения; старение может создавать предпосылки для развития болезней. Ведь само старение является переплетением физиологического и патологического. Столь широкая, почти неизбежная распространенность болезней старости сама по себе свидетельствует, очевидно, о связи их с фундаментальными механизмами старения. Именно на этом пути и возникла у нас гипотеза, которую кратко можно сформулировать так: "Генорегуляторные механизмы старения – основа развития возрастной патологии", или же "Генорегуляторные механизмы развития возрастной патологии". Конечно,

развитие патологии, как и старение, связано с изменениями на молекулярном, клеточном, нейрогуморальном и других уровнях. Однако, первичные, запускающие механизмы следует искать в нарушениях генной регуляции (рис. 5).

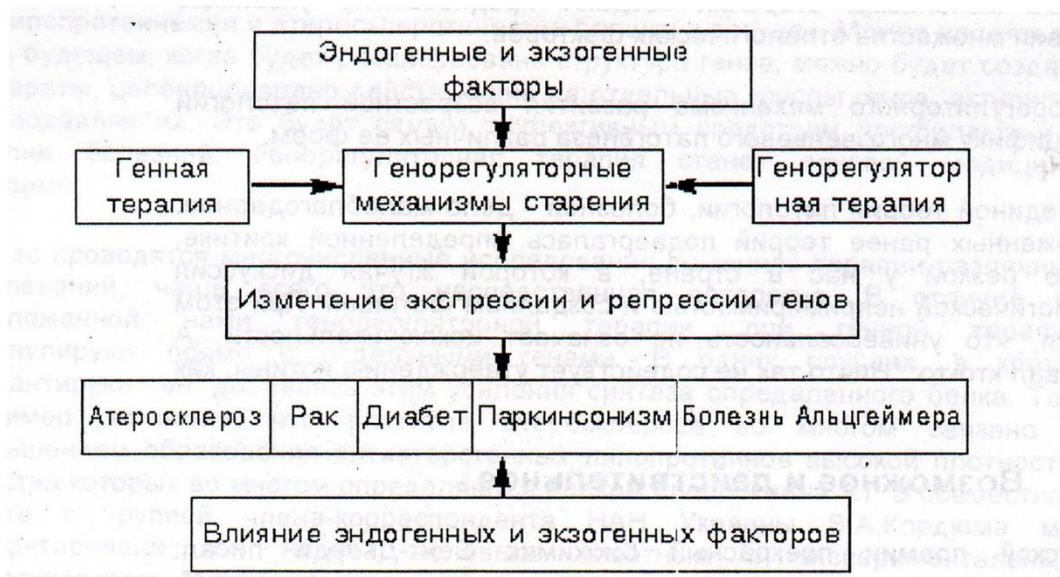


Рис. 5. Генорегуляторные механизмы возрастной патологии и их терапия

Что общего между столь, казалось бы, различными заболеваниями – атеросклерозом, раком, диабетом, паркинсонизмом, болезнью Альцгеймера и др.? Почему они развиваются чаще всего при старении? Общим является то, что в основе их лежат изменения активности тех или иных генов, их экспрессия или репрессия, связанная с динамикой возрастных генорегуляторных изменений.

Итак, смысл выдвигаемой нами гипотезы единого механизма развития возрастной патологии состоит в следующем: любой вид возрастной патологии развивается в результате нарушения регуляции генома, экспрессии и репрессии генов, изменения синтеза определенных белков. При атеросклерозе – это изменение соотношения синтеза апопротеинов, определяющих свойства липопротеинов; при диабете – репрессия гена инсулина и недостаточный синтез этого белка; при раке – активация онкогенов и синтез соответствующих раковых белков; при болезни Альцгеймера – синтез амилоидного белка; при паркинсонизме – снижение синтеза тирозингидроксилазы и дофаминдекарбоксилазы, активация моноаминоксидазы В, снижение синтеза D1 и D2 рецепторов. Почему в одних случаях формируется одна патология, в других – другая? Это определяется, во-первых, типом генорегуляторной томографии изменений при старении; во-вторых, действием множества этиологических экзогенных и эндогенных факторов, а они множественны. Кроме того, нельзя забывать, что при всем совершенстве природы, при всей потрясающей экономности и, казалось бы, безотходности существует "обратная сторона медали" – возможность влияния промежуточных и конечных продуктов обмена. А.Г. Голубев удачно называет их "изнанкой метаболизма". Это и свободные радикалы, и продукты неферментативного гликозилирования белков, и продукты соединения биогенных аминов с карбонил-содержащими

соединениями, продукты белкового метаболизма и др. Особое значение может иметь так называемый горизонтальный межклеточный перенос генетического материала. Фрагменты ДНК, хроматина, содержащие гены с регуляторным набором могут попадать при гибели одних клеток в другие, вмешиваясь в работу генома. Это своеобразное генетическое "инфицирование" может быть одной из причин развития возрастной патологии при старении клеток.

При критическом обсуждении выдвинутой гипотезы автор хотел бы, чтобы было учтено несколько ее положений:

а) связь старения и тяжелых болезней человека не отрицает, а, напротив, утверждает роль в этом множестве эндогенных и экзогенных факторов, которые могут влиять как на темп и характер старения, так и на конкретные звенья патогенеза болезней;

б) генорегуляторные механизмы старения создают предпосылки, "уязвимые мишени" для действия множества этиологических факторов:

в) признание генорегуляторного механизма развития возрастной патологии подразумевает специфику многозвеньевого патогенеза различных ее форм.

Попытка создания единой теории патологии, болезней – дело малоблагодарное. Каждая из предложенных ранее теорий подвергалась определенной критике, пожалуй, особенно резкой у нас в стране, в которой жгучая дискуссия заключалась идеологической непримиримостью и созданием фетишей. При этом обычно забывается, что универсальность не означает исключительности. А вообще, как говаривал кто-то: "Ничто так не содействует утверждению истины, как сопротивление ей".

Возможное и действительное

Лауреат Нобелевской премии прекрасный биохимик Сент-Дьерди писал: "Исследовать – это видеть то, что видят все и думать так, как не думал никто". Доказательств этому множество. К примеру, И.П. Павлов увидел, казалось бы то, что знали все – при виде пищи выделяется слюна. Однако, он сумел в этом разглядеть важнейший биологический смысл и, конечно, упрощенно говоря, – открыл условные рефлексы. Быть может, ничего не надо открывать – кто-нибудь увидит, как сама природа может конструировать долговечные живые системы и на основе этого создавать надежный метод, путь, систему увеличения продолжительности жизни.

Есть дальнейшие перспективы, есть и то, что можно делать сейчас. Важно, что речь должна идти не только об увеличении продолжительности жизни, но и об увеличении продолжительности здоровой жизни. Диалектики нас учили – количество переходит в качество. Качество человеческой жизни часто переходит в количество: высокий уровень здоровья – длительная жизнь.

Тактика и стратегия увеличения продолжительности жизни состоит в изменении баланса процессов старения и антистарения, замедлении темпа старения и активации процессов антистарения. И, следовательно, наиболее радикальных успехов на этом пути можно будет достичь, воздействуя на генорегуляторные механизмы старения и антистарения. Именно на этой основе нами был выдвинут принципиально новый подход генорегуляторной терапии. Если действительно,

старение и развивающаяся на основе его патология связана с изменением регуляции генома, то профилактика и терапия этих состояний должна состоять в предупреждении, восстановлении генорегуляторных нарушений. В этом и состоит принцип выдвинутой нами генорегуляторной терапии – использование веществ, влияющих на репрессию и экспрессию генов. Действительно, нам удалось показать, что ингибиторы процесса считывания генетической информации (ряд антибиотиков) приводят к значительному увеличению средней и максимальной продолжительности жизни (у крыс на 25–40%). Быть может, при действии этих ингибиторов блокируется синтез белков старения.

Известно, что патогенез атеросклероза во многом связан с развитием дислипидемии (увеличение количества атерогенных липопротеинов и уменьшение антиатерогенных). Характер липопротеинов во многом объясняется содержанием в них белков – аполипидемии. При старении, а затем при атеросклерозе развивается дисаполипидемия – изменение соотношения белков в разных классах липопротеинов. Опыты ставились следующим образом: одну группу кроликов кормили холестерином, и при этом развивался выраженный атеросклероз, у другой – дача холестерина сочеталась с введением веществ, влияющих на считывание генетической информации. У этих животных атеросклероз не развивался, т.к. блокировался синтез белков, лежащих в основе образования атерогенных липопротеинов. В отличие от животных, кормленных только холестерином, у опытных животных (холестерин+вещества, влияющие на регуляцию генов) не повышался уровень холестерина, не возникали дислипидемия и атеросклеротические бляшки в сосудах. Можно надеяться, что в будущем, когда будет расшифрована структура генов, можно будет создать препараты, целенаправленно действующие на отдельные группы генов, активируя или подавляя их. Это будет самым эффективным средством профилактики и терапии болезней. Генорегуляторная терапия станет основой медицины будущего.

Сейчас проводятся многочисленные исследования по генной терапии различных заболеваний, чаще всего это наследственная патология. В отличие от предложенной нами генорегуляторной терапии, при генной терапии манипулируют прямо с отдельными генами. В одних случаях, в клетку имплантируют ген, добиваясь этим усиления синтеза определенного белка. Так, например, известно, что развитие атеросклероза во многом связано с уменьшением образования антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, свойства которых во многом определяются белком апопротеина А1. В совместной работе с группой члена-корреспондента НАН Украины В.А. Кордюма мы имплантировали ген Апо-А1 человека животным с экспериментальным атеросклерозом. У этих животных увеличивается содержание антиатерогенных липопротеинов, меньше выражена гиперхолестеринемия. Эта же идея лежит в основе генной терапии инсулинзависимого диабета – имплантация генов, кодирующих белок-инсулин. Если удастся выделить гены, кодирующие белки антистарения, и использовать их в генной терапии, то это может привести к значительному продлению жизни клеток. Другой путь – удаление из клеток генов, синтезирующих белки, лежащие в основе нарушения их функций. Генная терапия эффективна. Однако, нельзя забывать, что мы при этом не просто добавляем ген, а изменяем в какой-то мере и

"работу" всего генома. Кроме того, необходимо создание долгосрочных белковых конструкций. Можно себе представить в будущем белковые препараты, состоящие из белков антистарения, которые будут стабилизировать биологические структуры, защищать клетки от разрушения. В механизме старения существенное значение имеет нарушение геномно-мембранных связей, которые осуществляются открытыми нами регуляторами – инверторами. Уже сейчас нам удалось выделить некоторые инверторы, определить их молекулярный вес. Можно надеяться, что со временем они могут привести к созданию нового класса лекарственных препаратов подобно тому, как они возникли на основе многих физиологических регуляторов (гормоны, медиаторы и др.). Это приведет к возможности очень избирательно действовать на клетку, на ее жизнеспособность. Не меньшее значение приобретет формирующееся уже направление клеточной терапии с введением в организм не только отдельных клеток, но и их органоидов, защищенных чем-то от их быстрого уничтожения. Перспективны мембранотропные препараты, ибо нарушение функции мембран важный механизм старения. Большое значение в долговечности клеток, в формировании их митотического потенциала имеют расположенные на концах хромосом теломеры. Одна из основных функций теломер заключается в защите концов хромосом от действия повреждающих факторов разной природы, которые могут нарушить целостность хромосом, в частности, присоединив их к другим хромосомам и т.д. Теломеры – это биологические часы клеточного старения. Многие связывают решение проблемы теломер с созданием эффективных средств противодействия старению и канцерогенезу. Недавно группа исследователей из генотехнологической фирмы "Герон" в Калифорнии (среди них и моя дочь, Мария Фролькис) сделала решающий шаг в этом направлении. Используя геноинженерные методы, они ввели в клетки в культуре тканей ген фермента теломеразы. В клетках начал синтезироваться фермент, удлиняющий теломеры, и клетки приобрели способность делиться в 2 раза больше, т.е. продолжительность жизни клона возросла. Есть широко известный "лимит Хейфлика". Клетки человека обладают способностью делиться 50–59 раз. В опытах группы "Герон" после введения теломеразы клетка дает уже свыше 100 делений. Опыт продолжается. Главное сейчас установить, не происходит ли раковое перерождение клеток.

Важно подчеркнуть, что механизм теломеразных биологических часов объясняется выдвинутой нами генорегуляторной гипотезой старения. Ген, кодирующий теломеразу, работает в раннем онтогенезе, определяя длину теломер, а затем, благодаря регуляторным механизмам, он "репрессирован", подавлен. Расшифровка структуры гена, его возможная "дозированная" активация может решающим образом сказаться на потенциале клеточного деления, продолжительности жизни не только отдельных клеток, но и всего организма в целом. В этом случае переход от генной к генорегуляторной терапии может дать радикальный качественный скачок. Главное – найти конкретные химические соединения – активаторы и ингибиторы гена теломеразы. Это приведет не только к продлению жизни, но и к созданию средств предупреждения и лечения рака. Конечно, это еще гипотеза, "гипотеза генорегуляторного устранения теломеразной активности и длины теломер"!

Итак, будущее геронтологии мы связываем с генной терапией, генорегуляторной терапией, клеточной терапией, нормализацией геномномембранных связей в результате использования препаратов, полученных на основе инверторов; регуляцией состояния теломер и др.

Все это потом, а сейчас?

Первое. Еще выдающиеся медики эпохи Возрождения настаивали на том, что никакие таблетки, эликсиры, настойки не заменят активного рационального образа жизни. Важно умножить то, что дано, и не растратить преждевременно то, что ассигновано.

Второе. Активный двигательный режим с обязательным условием – нагрузка, вызывающая достаточную реакцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, определенную степень кислородного голодания.

По данным исследователей, общая смертность на 1000 человек составляет для людей сидячего образа жизни 20,6, для людей с умеренной жизненной активностью – 10,6; со средней – 7,4. Смертность от ишемической болезни сердца при этом была равна соответственно 7,5; 4,0 и 3,0. Пожилым людям, за исключением хорошо тренированных, для поддержания формы вполне достаточны 60–90 мин прогулки в интенсивном темпе. Адекватные нагрузки кроме улучшения общего самочувствия приводят к образованию дополнительных сосудов в миокарде, повышению содержания ЛПВП, уменьшению вероятности тромбозов и др.

Третье. Активный интеллектуальный режим. Известны не только факты, но и механизмы, объясняющие большую продолжительность жизни людей читающих, знающих, думающих, образованных. Ленивый ум разрушается быстрее. Ученые из Сиэтла и Балтимора 35 лет наблюдают за старением шести тысяч жителей этих городов. Они полагают, что сохраняет разум в "форме" сочетание хорошей наследственности со средовыми возможностями (высшее образование, наполненная событиями жизнь, интеллектуальные друзья, а также – умный муж или жена). У американцев есть выражение "телевизионные ноги" – атрофия мышц особенно у пожилых людей, просиживающих часами у телевизора. Очевидно, есть "телевизионный мозг". Телевизионная информация навязывается, воспринимается пассивнее, чем общение, книги, живопись и др.

Четвертое. Эмоциональный настрой через конкретные нейрогормональные механизмы сказывается на состоянии внутренней среды. Долгожители, в основном, – люди с оптимистическим настроением. Подавленность, депрессия являются важной причиной ускоренного старения. Активный поиск способа изменения стрессовой ситуации способствует повышению устойчивости организма, предупреждает истощение приспособительных возможностей. Вот почему общий тонус общества, его мораль, вера так важны для каждого.

Пятое. В десятках лабораториях мира установили, что наиболее эффективный метод продления жизни – количественно недостаточная качественно полноценная диета. К увеличению продолжительности жизни ведет и белковоограниченная диета. Более того, в нашем коллективе было показано, что использование ее даже у старых животных дает эффект и увеличивает сроки

выживания. Важно, что под влиянием подобной диеты отодвигаются сроки наступления возрастной патологии. Интересно, что у долгожителей Украины калорийность рациона почти в 2 раза меньше, чем у всей популяции, и они потребляют в 2–5 раз меньше животного белка. Рацион долгожителей Абхазии очень сходен по ряду параметров с рационом жителей Японии, в которой в последнее десятилетие произошел значительный рост продолжительности жизни. Важное значение имеет антисклеротическая направленность рациона (снижение количества холестерина, жиров, достаточное количество ненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов и др.). Длительные наблюдения за членами антикоронарного клуба Нью-Йорка показали, что рационы с низкой калорийностью (6,7 Мдж/сут) и низким содержанием жира способствовали снижению частоты ИБС в 3,5 раза.

Шестое. Достаточное количество витаминов. Людям старше 50 лет целесообразно проводить два витаминных курса в год.

Седьмое. Антиоксиданты. Все имеет свою изнанку, даже такое совершенство, как природа. В ходе окислительных процессов, использования кислорода образуются очень активные химические соединения – свободные радикалы, повреждающие другие молекулы и клетки. Сейчас медицина переживает "свободно-радикальный бум". С повреждающим действием свободных радикалов связывают развитие старения, стресса, атеросклероз, лучевую болезнь, рак и др. Вот почему рекомендуют принимать антиоксиданты, связывающие и обезвреживающие свободные радикалы. Кстати, к ним относятся витамины А, Е, С. Нужный положительный эффект достигается при серьезных дозах этих веществ, о чем свидетельствует опыт многих стран.

Восьмое, девятое, десятое... Сорбенты – вещества, связывающие в кишечнике токсические факторы: органопрепараты (некоторые их называют ревитализаторами); ноотропы – группа препаратов, повышающих энергетический потенциал мозга; модифицированные гормоны, у которых спектр их гормонального действия сохранен не весь, антиоксиданты, не подавляющие собственную систему и др. Нами разработан "метод детоксикации". Еще И.И. Мечников связывал развитие старения с накоплением токсических веществ. Возможны два пути предупреждения их накопления: а) усиление их выведения (с этой целью нами использовались различные энтеросорбенты); б) активация их распада (стимуляция системы микросомального окисления печени). Двойная детоксикация оказалась эффективной не только в эксперименте, но и при лечении атеросклероза у людей. Обращает на себя внимание, что большинство всех этих воздействий активируют процессы антистарения и потому могут быть названы – антигеронами. Важно подчеркнуть, что как старение, так и антистарение – процессы многозвеньевые, и потому воздействия должны быть комплексными.

Все это сегодня... А завтра? Завтра – искать, надеяться, найти. Важно, что геронтология – не реанимация, не продление жизни любой ценой, в любом состоянии. Цель ее – не только количество, но и качество жизни. Сакраментальный вопрос: в чем смысл жизни, ее высокое качество? С позиции геронтолога он может быть решен так – в душевном и физическом комфорте, в постоянном удовлетворении и неудовлетворенности, в стремлении к возвышенной цели.

Я закончил статью и перечел ее. Научное творчество, как и любой вид творческой деятельности, процесс эмоциональный. Раньше, когда я писал, то торопился прочесть написанное самому близкому человеку, который знал, понимал, чувствовал, оценивал, помогал, поправлял. Сейчас ее нет, но она есть во мне, во всем, что я делаю, о чем думаю. Вот почему и будущее я воспринимаю сквозь прошлое.

*У человека можно все отнять,
Но память о любви – нет, невозможно.
И коль она жива, то ею измерять
Прошедшее и будущее можно.*