

Старіння: спогад про майбутнє.

*Фролькис Володимир Веніамінович
Завідувач відділу біології старіння
Інституту геронтології АМН України.*

*Присвячую співавтору мого життя
Бажання народжують натхнення,
Прагнення вперед і осяяння,
А це приваблює за собою.
Почуттів та творчості піднесений політ.
Спогади народжують натхнення.
Їм властиві неповторні миті –
Неповоротне ще раз пережити
І радість колишнього життя відчутти.*

Вступ

Кожен жанр має свої закони. А.П. Чехов писав, що й у першому акті п'єси на стіні висить рушниця, то в третьому вона має вистрілити. У наукових дослідженнях та публікаціях, як і в детективних романах, буває навпаки – спочатку ми дізнаємося, що сталося, а потім уже – чому і як сталося. Це повністю відноситься до геронтології, проблеми старіння. Не тільки геронтологи, а й кожна людина знає, в чому проявляється старіння. Головне ж зрозуміти "чому" та "як"?

Ніхто ніколи й ніде не сумнівався, що проблема старіння була і залишається однією з найактуальніших у природознавстві. Сперечалися лише про реальність успіху, про своєчасність та доцільність витрати зусиль та коштів на цю галузь науки. Це важливо, бо у жодній країні, особливо в нас, не можна рівномірно розвивати всі галузі знання. Необхідне виділення пріоритетів. У геронтології відбуваються зараз великі визначні події. Вони пов'язані із з'ясуванням фундаментальних механізмів старіння, розробкою засобів збільшення тривалості життя. Основи проблеми старіння, її успіхи завжди значною мірою пов'язували з наукою України – "батько геронтології" І.І. Мечников, чудова наукова школа О.О. Богомольця, харківська наукова школа О.В. Нагорного та В.І. Нікітіна і нарешті, один із найбільших та найавторитетніших у світі – Інститут геронтології АМН України. Традиційність та актуальність мають зробити геронтологію одним із пріоритетів нашої науки.

Сучасна медицина суворо спеціалізується. Це добре і погано. Хтось сказав, що зараз кожен лікар має свою улюблену хворобу. Однак, чим би не займатися, є одна загальна неминучість – усім лікарям доводиться зустрічатися зі старінням, бо старіння – основа розвитку основних хвороб людини, старіння впливає на якість життя, на здоров'я будь-якої людини. Більш того, немає ефективнішого шляху профілактики основних хвороб людини, ніж впливом на темп старіння.

Прогнози

Життя людини – мить і вічність. Воно стрімко проноситься, але воно вміщує

в себе все, що було з ним і що було до нього, воно залишає слід, у всякому випадку біологічний, у майбутньому. У англійського поета У. Блейка є такі рядки:

*В одну мить бачити вічність,
Величезний світ – у зерні піску
У єдиній жмені – нескінченність.
І небо – у філіжанці квітки.*

Так і людське життя. Зрештою, задача геронтології – збільшення індивідуальної, а можливо і видової тривалості життя, поліпшення якості життя – попередження старечої старезності, вікової патології. Кажуть, кіт із дзвоником мишей не ловить. Разом з тим прогнози важливі, бо вони змушують оцінювати необхідні напрями розвитку науки і суспільства. Один із надійних шляхів прогнозування – це поєднання експертних оцінок з аналізом потоку наукових статей. Однак багато залежить від інтуїції, уяви, натхнення, знань вченого. Вони, як і в поета, можуть стати основою найнесподіваніших асоціацій, узагальнень, прозрінь, прогнозів, відкриттів.

Час іде, а багато прогнозів не справджуються. П'ятнадцять років тому, за даними інституту геронтології, 37,1% опитаних експертів з різних країн вважали, що темп старіння людини за допомогою препаратів – геропротекторів вдасться сповільнити до кінця ХХ століття, а зараз 21,7% вважають, що це вдасться зробити до 2010 року. П'ятнадцять років тому 17,9% експертів вважали, що прорив видового бар'єру тривалості життя відбудеться до 2040 року, а зараз 39,0% вважають, що це станеться пізніше, а 61,0% вважає це взагалі нереальним. Ще в 1960-х роках велика група американських учених, об'єднана в "Ренд корпорейшн", прогнозувала збільшення тривалості життя людини до 2020 року на 50 років. Багато учасників цього опитування вже відмовилися від цього прогнозу.

Прогнози не справджуються. Водночас слід визнати реальною принципову біологічно обґрунтовану можливість розробки засобів продовження життя. Ось три групи факторів, що підтверджують це: 1) сама природа створила видову різноманітність у тривалості життя від кількох годин до сотень років; 2) усередині будь-якого виду і, зокрема і людської популяції, є дивовижні приклади довголіття, тобто. можливості особливого шляху вікового розвитку; 3) експериментальна геронтологія вже сьогодні знає підходи щодо збільшення індивідуальної тривалості життя на 30–50%.

Геронтологія не є ізольований острів у світі науки. Її успіхи будуть багато в чому визначатимуться загальними досягненнями біології та медицини. На підставі аналізу потоку публікацій та думки великої групи наших та зарубіжних геронтологів Ю.К. Дупленко та С.Г. Бурчинський приходять до висновку, що найближчими роками найбільшого розвитку отримають роботи в галузі молекулярно-біологічних та генетичних механізмів старіння, нейрогеронтологічні роботи. Слід вважати, як це буде ясно з наступного викладу, особливу значущість набудуть роботи з вивчення механізмів, що протидіють старінню, з внутрішньоклітинної регуляції (зміна зв'язків органодів клітини, механізми їх загибелі), встановленню ролі побічної дії всіх метаболічних циклів у механізмі

старіння і, звичайно, пошук шляхів профілактики вікової патології, продовження життя

Тривалість життя

В одного з героїв Бальзака шагренева шкіра відраховувала години життя і з кожним виконаним бажанням вона ставала все менше і менше. Її не можна було розтягнути, не подовжити. Кожна людина має свою "шагреневу шкіру", але, на відміну від бальзаківського героя, саме невичерпність бажань подовжує терміни життя.

З позиції біолога і медика (по суті так говорити невірно, бо кожен медик є біологом) - зрештою, тривалість життя людини визначається тріадою: вид, спадковість, спосіб і умови життя. Середня тривалість життя людини у різні століття була різною. У Стародавньому Римі, наприклад, середня тривалість життя дорівнювала 20–25 років. Виною, звісно, – хвороби, середовище, спосіб життя. Найбільші геронтологи вважають, що видова тривалість життя (ніби потенційна тривалість життя) людини з віками не змінюється. Однак, багато що змінилося в біології людини за сотні років – і тривалість періоду зростання та репродуктивного періоду, і фізичний розвиток (лицарські обладунки не налізуть на усередненого сучасного юнака); і кількість інформації, що переробляється мозком. Це та багато іншого дозволяє ризикнути стверджувати, що видова тривалість життя (ТЖ) також зросла і людині зараз більше асигновано, ніж раніше.

Для механізмів збільшення тривалості життя важливо мати гарну спадковість багаторічних батьків. Звісно, краще мати, ніж не мати, і доказів цьому багато. Однак, тільки у 30–50% довгожителів були багаторічні батьки. Наслідування виявиться ще меншим, якщо врахувати, що в сім'ях довгожителів, а вони часто багатодітні, лише небагато нащадків живуть довго. Деякі дослідники вважають, що якщо тривалість життя батьків перевищує середню ТЖ населення на 20 років, то нащадки виграють із цієї "спадщини" лише 3–5 років додаткового життя. Слід мати на увазі, що при злитті статевих клітин відбувається не проста сумація їхнього генетичного апарату, а його перекомбінація, яка призводить до зміни характеру генної регуляції, до іншого рівня перебігу біологічних процесів.

Ряд великих демографів в СРСР ще в 1970-х роках прогнозували, що до 2000 року середня тривалість майбутнього життя (це показник того, скільки проживе людина, яка народилася в даний час при даному рівні смертності) дорівнюватиме 80-85 років. Дійсно, у багатьох розвинених країнах світу тривалість життя, хоч і не гігантськими кроками, зростає. У Японії, Швеції, Швейцарії, Франції та деяких інших країнах середня тривалість майбутнього життя для чоловіків дорівнює 74-76 років, для жінок 80-82 років. Особливо цікавим є "японський феномен". В Японії вдалося досягти високої тривалості життя у досить короткий період – за 10–12 років. Інша річ у нас у країні. Середня тривалість життя не наростає, а падає. У 1996 р. для чоловіків вона становила 61,2 роки, для жінок – 72,7, загальна – 67,2 роки. Ще кілька років тому за даними ВОЗ серед 63 країн Україна за тривалістю життя чоловіків посідала 57 місце, жінок – 45-е. Особливо велика різниця у середній тривалості життя чоловіків та жінок. Вона дорівнює 11,5 роки. Разом з тим, одним із основних резервів для

підвищення середньої тривалості життя в економічно розвинених країнах було зменшення розриву між смертністю чоловіків та жінок. Слід визнати, що певний розрив у тривалості життя у 3–5 років зумовлений біологічно – особливості генетичного апарату (у жінок дві Х-хромосоми), співвідношення статевих гормонів, еволюційно закріплений вищий рівень адаптаційних механізмів у зв'язку з подальшим навантаженням при вагітності, більш розтягнутий у часі клімактеричний період у чоловіків та інше. Адже саме клімактеричні порушення часто стають причиною розвитку патології (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, остеопороз та ін.).

Перевищення смертності над народжуваністю стало серйозною загрозою для українського народу. У 1994 р. в Україні померло на 234 тис. осіб більше, ніж народилося, у 1995 р. – на 299,7 тис. осіб, а 1996 року вже на 400,0 тисяч більше. Це загрожує депопуляцією народу.

Для того, щоб зрозуміти причини нашого відставання у тривалості життя, слід мати на увазі, що за розрахунками дослідників у різних країнах світу здоров'я народу на 45–55% визначається способом життя (харчування, умови праці, матеріально-побутові фактори), на 17–20% – довкіллям, природно-кліматичними умовами; на 8–10% – генетичною біологією людини; на 8–10% – охороною здоров'я. Існує прямий зв'язок між національним доходом на душу населення, його раціональним розподілом та тривалістю життя народу. В Україні багато чого – і екологія, і матеріальні фактори, і дохід на душу населення, і охорона здоров'я – спричиняють низьку тривалість життя. Медична допомога літнім людям при стрімко наростаючій її платності стає більш важливою причиною смертності у нас в порівнянні з іншими країнами. Ще у XVIII столітті французький філософ Ш.Л. Монтеск'є писав: "Людина не має страшнішого ворога, ніж хвороба, а що таке злидні, як не безперервна хвороба?"

Старіння та антистаріння

Генріх Гейне писав: "Природа подібно до великого поета вміє надзвичайно економічними засобами досягати дивного розмаїття". Справді, все різноманіття живого досягається за рахунок пристосування, самовідтворення, інформації, саморегуляції, мінливості та спадковості. Понад 30 років тому ми висунули адаптаційно-регуляторну теорію вікового розвитку. Адаптаційною (пристосувальною) вона називається тому, що пояснює головне: чому розвивається старіння, чому при старінні скорочуються пристосувальні можливості організму – основа зниження якості життя, розвитку хвороб, збільшення ймовірності смерті. Регуляторною вона називається тому, що пояснює зміни, що настають з віком, порушення регуляції, вірніше саморегуляції. В організмі все регулюється, однак, у вікових змінах особливе значення мають зрушення на двох рівнях: а) зміни в регуляції роботи генів, в яких укладено код побудови білків; б) зміни в нервовій та гормональній регуляції. Саме на цьому шляху аналізу фундаментальних механізмів старіння нам із великою групою співробітників Інституту геронтології АМН України вдалося довести, що поряд із процесом старіння існує і процес антистаріння або, як ми його ще називаємо, вітаукт (від лат. віта – життя, ауктум – збільшувати). Антистаріння ясніше і

зрозуміліше; вітаукт - правильніше. Антистаріння тому і є вітауктом, що не тільки протидіє старінню, але і призводить до нових форм функціональної організації, що сприяє збільшенню адаптаційних можливостей організму в еволюції. Іншими словами, старіння та антистаріння є важливими факторами еволюції організму. Раніше і тепер обговорюється один бік проблеми: чи впливає еволюція на старіння. Зараз слід обговорювати й інший бік проблеми: старіння та антистаріння впливають на еволюцію, призводячи до закріплення у спадковості певних адаптивних механізмів. Прояв процесу антистаріння вдалося виявити на різних рівнях життєдіяльності організму. Причому частину механізмів антистаріння закріплена спадково. Наприклад, система "репарації" генетичного апарату; система знешкодження так званих вільних радикалів, що пошкоджують білки, нуклеїнові кислоти, мембрани клітин (система антиоксидантів) та ін. Інші механізми антистаріння активуються в ході старіння завдяки саморегуляції живого (активація ряду ферментів, підвищення чутливості ряду клітин до гормонів при ослабленні функції деяких залоз внутрішньої секреції, гіпертрофія та багатоядерність клітин та ін.). Одні механізми антистаріння спрямовані на створення більш надійних, менш руйнованих, менш схильних до старіння систем; інші на компенсацію, ліквідацію наслідків старіння. Баланс процесів старіння та антистаріння визначає тривалість життя, довговічність організму (рис. 1).

СТАРІННЯ

Екзогенні та ендогенні фактори, генетичні передумови, хвороби, стреси, порушення передачі у двох контурах саморегуляції – генорегуляторному та нейрогуморальному, ксенобіотики, вільні радикали, глікозилювання, зміна концентрації водневих іонів, кисневе голодування, пептидні залишки, аутоімунні процеси, апоптоз, некроз, імуноцитоліз, генетичне <метастазування>, укорочення теломер, білки старіння, ослаблення синтезу інверторів, ослаблення нервового контролю та ін.



АНТИСТАРІННЯ (ВІТАУКТ)

Репарація ДНК, антиоксиданти, процеси детоксикації, антигіпоксична система, активація ряду обмінних циклів, гіперфункція клітин, пластичність мозку, антистрессова система мобілізація додаткових функціональних одиниць, поява гігантських мітохондрій, активація низки зворотних зв'язків, ослаблення зворотного захоплення медіаторів, активація низки ферментів, білки антистаріння та інших.

ЕТАГЕНЕЗ



ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ

Рис. 1. Процеси старіння та антистаріння (вітаукта), що визначають етагенез, тривалість життя.

Біологи та медики завжди і скрізь шукали, що послаблюється, порушується у процесі старіння, і не фіксували увагу на не менш важливому – що мобілізується, активується з віком – на процесі антистаріння. Зрештою, баланс процесів старіння та антистаріння, вітаукту визначить тривалість життя та весь віковий розвиток. Декарт писав: "Пояснить значення слів і половина суперечок у людства зникне". Це повністю стосується науки і, зокрема, вікової періодизації. Досі немає єдності думок про термін "онтогенез", запропонований Е. Геккелем в 1866 р. Одні розуміють під цим період становлення організму (так розумів і сам Геккель), інші говорять навіть про пізній онтогенез, включаючи сюди старість. Наші уявлення про баланс старіння та антистаріння, вітаукту дозволяють запропонувати нову вікову класифікацію. Весь розвиток можна назвати етагенезом (від грец. етас – вік). Ми пропонуємо весь віковий розвиток, весь етагенез розділити на три періоди: онтогенез у його класичному розумінні, як період реалізації генетичної програми, період зростання та становлення репродуктивної здатності, мезогенез – відносно стабільний період, період балансу процесів старіння та антистаріння, вітаукту; геронтогенез – період переважання процесів старіння над вітауктом, період неухильного зниження життєздатності, пристосувальних можливостей організму. Між цими періодами немає різких переходів (рис. 2). На підставі цього можна запропонувати наступну біологічну формулу: етагенез = онтогенез + мезогенез + геронтогенез. Продовження періоду мезогенезу призвело б до оптимальної зміни не тільки кількості, а й якості життя. Ми вважаємо, що геронтологія - це наука про довговічність організму, і впливу на підвищення надійності, довговічність організму повинні бути спрямовані на всі етапи етагенезу. Геронтологія в майбутньому все більше і більше уваги звертатиме на процеси антистаріння, вітаукту. Це буде не просто оптимістична тенденція у розвитку геронтології, а й нова ідеологія науки.



Рис. 2. Різні вікові періоди

Синдроми старіння

Усі ми старіємо однаково і кожен із нас старіє по-своєму. Для старіння характерна гетерохронність – відмінність у часі настання виражених проявів старіння. Так, приміром, атрофія вилочкової залози в людини починається під час

статевого дозрівання, деякі функції гіпофіза зберігаються до глибокої старості. Гетеротропність – неоднакова вираженість процесу старіння у різних структурах організму. Так, наприклад, вікові зміни в пучковій зоні кори надниркових залоз виражені менше, ніж у клубочковій та сітчастій зонах.

Одні параметри організму прогресивно знижуються після досягнення зрілого віку (низка показників пам'яті, фізична та розумова працездатність, секреторна діяльність харчових залоз та ін.); інші суттєво не змінюються з віком (концентрація цукру в крові, деякі показники кислотно-лужної рівноваги, активність багатьох ферментів, мембранний потенціал клітин та ін.); треті зростають (синтез деяких гормонів, активність деяких ферментів, артеріальний тиск, тонус судин, вміст холестерину, атерогенних ліпопротеїнів та ін.). Існують загальні фундаментальні механізми та прояви старіння та їх індивідуальна варіабельність. Усе це дозволило нам сформулювати положення існування синдромів старіння. Це синдроми, що характеризуються більш вираженими проявами з боку тієї чи іншої системи: нейрогенної, ендокринної, гемодинамічної та ін. Особливо важливі синдроми, що виділяються за темпом старіння – прискорене та уповільнене старіння. Прискорене старіння характерно сьогодні для нашої популяції. Воно є основою раннього розвитку вікової патології (атеросклероз та його наслідки, рак, діабет та інших.) і тим самим – однією з провідних причин скорочення тривалості життя. Прискорене старіння знижує працездатність, репродуктивну здатність, позначається на пам'яті, емоціях, поведінці, вегетативних реакціях людини та ін.

Прискорене старіння розвивається внаслідок дії комплексу зовнішніх та внутрішніх чинників (хвороба, спадковий тягар, спосіб життя, екологія). Мабуть, ніщо так не моделює прискорене старіння як іонізуюче опромінення. Все це робить зрозумілим, що попередження прискореного старіння буде найефективнішим підходом до профілактики основних хвороб людини, збільшення тривалості його життя.

Синдром уповільненого старіння веде до довголіття, збільшення тривалості життя. При уповільненому старінні рівень багатьох функціональних та метаболічних показників у 80–90-річних людей такий, як у загальній популяції у 60–70-річних. Головне завдання всієї системи профілактики у майбутньому – перевести прискорене старіння у сповільнене. Для характеристики темпу старіння, типу його течії важливим є визначення біологічного віку. В Інституті геронтології АМН України розроблено низку батарей тестів для визначення як загального біологічного віку, так і парціального (біологічний вік окремих систем). Їх зіставлення один з одним дозволяє встановити з допомогою якої системи більшою мірою змінюється загальний біологічний вік. У основі як прискореного, і уповільненого старіння в різних людей може лежати різний баланс процесів старіння і антистаріння.

Генорегуляторні механізми

Генетичний апарат можна назвати "клавіатурою життя". Якщо життя на Землю було перенесено з космосу або створено Всевишнім Молекулярним Біологом, то це було зроблено у вигляді молекули ДНК. Звичайно, у Всесвіті десь існує живе, якщо не сказати розумне. Воно має бути засноване на двох принципах

– інформації та самовідтворенні. Важко придумати більш відповідне та універсальне для цього, ніж ДНК та генетична інформація. Завдяки цим принципам вони можуть створювати живе, хоч і несхоже із земним. У кожному гені розташований код, програма побудови окремого білка. Геном має сильний регуляторний апарат. Хтось правильно сказав, що в геномі однієї клітини є більше інформації, ніж у Британській енциклопедії. У кожній клітині "працюють" лише 4-5% генів. Залежно від регуляції генів буде реалізовуватись генетична інформація, відбувається диференціювання клітини.

Ми стверджуємо, що первинні механізми старіння пов'язані з порушенням генної регуляції. Її зміни ведуть до зсуву співвідношення синтезу різних білків, зниження потенційних можливостей білоксинтетичних систем. Це обмежує пластичне забезпечення клітини та, зрештою, її пристосувальних можливостей. Надзвичайно важливо те, що зміна генної регуляції може призвести до активації репресованих генів, що раніше "мовчали".

Ми провели дослід, які дали парадоксальний результат. Речовини, що блокують певну групу генів, призводили до збільшення, та значної, тривалості життя. Вони, очевидно, блокували гени, в яких синтезуються "білки старіння", що ведуть до загибелі клітин. Якщо вдасться виділити цей ген, виділити ці білки та навчитися їх пов'язувати, то тривалість життя клітини різко зросте. Ми наполягаємо на тому, що є і "білки антистаріння". Вони стабілізують мембрану клітини, "захищають" деякі інші білки від руйнівного впливу, попереджають клітину про загибель.

У спадковому апараті людини у кожній клітині перебуває до 15–20% провірусів. Вони накопичилися під час тривалої еволюції живого від її нижчих форм (вірус) до вищих (людина). Віруси - неклітинна форма життя, здатна проникати в живі клітини і там розмножуватися. Провірус (від грецького про – перед, раніше і вірус) перебуває у клітині господаря і об'єднаний з його спадковим апаратом. У певних умовах може відбуватися активація провірусів з безліччю наслідків, наприклад, це може призвести до утворення онковірусів та ракового переродження клітини. Провіруси, що знаходяться в наших клітинах, у певній ситуації можуть стати причиною появи вірусних інфекцій, що раніше не існували, не менш страшних, ніж СНІД.

Можна припускати (це потребує ще спеціальних доказів), що при старінні внаслідок порушення регуляції роботи генів можуть активуватися певні провіруси, які порушують внутрішньоклітинне "господарство" і які ведуть до загибелі клітин. Непрямим підтвердженням цьому можуть бути наші експериментальні дані про те, що деякі речовини, які блокують зчитування певної генетичної інформації, збільшують тривалість життя. Так може виникнути вірусна гіпотеза старіння.

Внаслідок процесів старіння і, особливо, генорегуляторних зрушень може відбуватися загибель клітин. Вона нерівномірно виражена в різних органах і, більше того, в одному і тому органі. Особливо важлива для долі організму загибель нейронів у різних структурах мозку. Кількість ідентичних клітин в органах (печінка, скелетний м'яз, міокард та інше) досить велика в порівнянні з обмеженим нервовим центром, що має специфічну функцію. Таким чином, чим більший коефіцієнт клітинних втрат (число загиблих клітин до загального числа клітин),

тим вираженішими будуть функціональні порушення. Механізм загибелі клітин при старінні різний. Це і запрограмована смерть на кшталт апоптозу. (Прекрасний епіграф взяв до своєї статті про апоптоз як результат синтезу та виходу з мітохондрій "білка-самовбивці" В.П. Скулачов: "Мадам, вже падає листя" – романс А. Вертинського. Апоптоз по-грецьки – опадіння листя.) Це і розрив лізосом, цих, як їх назвав лауреат Нобелівської премії Сент-Дьєрді, "мішків самогубства", з виходом до цитоплазми активних протеолітичних ферментів. Це і звичайний некроз, зумовлений зовнішніми та внутрішніми факторами. Це і імунітоліз (так ми ймовірно назвали загибель будь-якої клітини в результаті утворення всередині її аутоантитіл). Нам здається, що цей, ще ніким не описаний тип загибелі клітин дуже поширений. У будь-якій клітині існують гени, що кодують різні білки. Якщо в клітинах органів імунітету експресовані гени різних імуноглобулінів, то в більшості клітин у звичайних умовах вони мовчать. Можна припускати, що у певних ситуаціях, наприклад, при старінні вони активуються, і виникають антитіла і аутоантитіла. Іншими словами, йдеться про існування загальної системи імунітету та універсальної обмеженої внутрішньоклітинної системи.

Генорегуляторний механізм складний. Це не проста система сигнал – відповідь. Девідсон належить термін "розумні гени" (smart genes). Це гени, які реагують на комбінацію сигналів між генами регуляторної мережі. Це свого роду комп'ютер, у якому відбувається трансформація сигналів і, в залежності від ситуації, що складається, виникають комбінації експресії і репресії генів. Таким чином, етагенез та його періоди – це не поява нових генів, а зміна їх регуляції. Вивчення генного комп'ютера може в майбутньому перевернути всі наші уявлення про старіння, антистаріння, розвиток. Адже є генетична інформація, поки що недостатньо вивчена, яка визначає загальну структуру клітин, кількість клітин в органі, міжклітинні взаємини, розмір, форму органу та інше. Можна вважати, що цей надклітинний та міжклітинний інтегративний рівень генетичної інформації визначає системність порушень у процесі старіння. Коли страждає цей алгоритмічний механізм, наступають генорегуляторні зрушення, експресія та репресія генів, що кодують білки старіння та антистаріння. Дуже важливо розкрити сутність цих сигналів, які передають інформацію від геному однієї клітини до іншої, від геному до інших органів клітини. Можливо, ними можуть бути інвертори. Так ми назвали новий клас внутрішньоклітинних регуляторів, які здійснюють контроль геному над станом плазматичної мембрани. Важливо те, що інвертори можуть проникати в кров і передавати інформацію від клітини до клітини. При старінні синтез інверторів послаблюється і це стає важливим гено-мембранним механізмом старіння клітини. Внаслідок зниження синтезу інверторів при старінні послаблюється реакція клітин на гормони, активний транспорт речовин через плазматичну мембрану, міжклітинні контакти. Цьому сприяють і зміни самої мембрани, що перешкоджають виходу інверторів з клітин. Отже, з віком інверторні механізми старіння можуть порушувати не тільки внутрішньоклітинну регуляцію, а й міжклітинні зв'язки. Якщо справді інвертори здійснюють міжгеномні зв'язки, то стане зрозумілим важливий механізм синхронізації діяльності клітин, механізм їх порушення як основи багатьох видів патології.

Можливий, хоч це ще гіпотетично, ще один механізм старіння клітин, заснований на горизонтальному міжклітинному перенесенні генетичної інформації, тобто як би міжклітинне вікове "метастазування" генами. Йдеться про те, що в умовах загибелі клітин при старінні в них відбувається фрагментація ДНК, виникнення найдрібніших уламків геному, часом генів у комплексі з регуляторним механізмом. Як відомо, піноцитоз – захоплення бульбашок, великих молекул притаманний багатьом клітинам. Слід наголосити, що завдяки піноцитозу в клітину можуть надходити частинки більші, ніж окремі гени з регуляторним механізмом. Вони потрапляють у міжклітинну рідину і звідси, в умовах зміненої з віком плазматичної мембрани, проникають усередину сусідніх клітин, а можливо і знаходяться на відстані. За певних умов ці генні метастази можуть почати втручатися в регуляцію геному клітини, на всю систему біосинтезу білка в ній, а згодом розпадатися. Це міжклітинне "переміщення", трансгенне метастазування, перенесення генетичного матеріалу особливо реальне, якщо врахувати, що до складу хроматину входить ліпідний компонент і може виникнути як би своєрідна "ліпосома", що більш легше проходить через плазматичну фосфоліпідну мембрану. На користь цього припущення хотілося б навести дані по генній терапії. У нашій роботі ген апопротеїну А1 у певній конструкції, поміщений у ліпосому, різними методами вводився в організм, у печінку щурів. Проникнувши в клітини, зокрема гепатоцити, ген апопротеїну А1 людини починає експресуватися, і в крові з'являється людський білок апопротеїн А1. Щось подібне за своїм механізмом виникає при загибелі клітин та горизонтальному перенесенні фрагментів геному. Цілком очевидно, що можливі наслідки цього можуть бути надзвичайно різноманітні, в залежності від кількості та генної специфіки матеріалу, що переноситься, стану клітини. Важливо й те, що, може бути, за цим принципом у клітину можуть потрапляти і фрагменти ДНК, які містять провіруси. У умовах, коли зникає, руйнується загальногеномна регуляція під час переходу їх у автономний режим, можуть активуватися провіруси. За таким же принципом можуть активуватися гени, синтез білків, які раніше не синтезувалися в клітині господаря.

Звичайно, загибель клітин постійно відбувається в організмі, і в якомусь підпороговому варіанті цей ефект може бути присутнім завжди. Однак, при старінні відбувається: а) збільшення кількості клітин, що гинуть, що може дати нову якість наступних змін; б) зниження фагоцитарної активності та відповідне знешкодження частинок; в) зміна фосфоліпідного складу плазматичних мембран, що полегшує перехід геномного матеріалу всередину клітин; г) зміна характеру метастазуючого матеріалу (може, зі старих клітин у нього можуть потрапляти "гени старіння", рис.3).



Рис. 3. Гіпотеза трансгеномного <метастазування> при старінні

Нейрогуморальні механізми старіння та антистаріння

Є давня суперечка про вік та творчість, про вік та якість життя. Л.М. Толстой у віці 82 років писав у своєму записнику: "У глибокій старості думають, що доживають свій вік, а, навпаки, тут-то йде найдорожча потрібна робота життя і для себе, і для інших. Цінність життя обернено пропорційна квадрату відстані від смерті". Усе це – не лише філософське твердження, а майже математична формула. Справді, чим раніше людина замислюється про смерть, то раніше все другорядне йде на задній план і залишається головне, в ім'я чого варто жити. Справді, немає молодих та старих учених, письменників, художників тощо. Є талановиті та безталанні.

Функція мозку забезпечує найважливіші механізми антистаріння за рахунок високого рівня регуляції внутрішнього середовища організму та досконалого пристосування до навколишнього середовища. Німецький дослідник Г. Фріденталь та англійський Г. Захер запропонували коефіцієнт цефалізації, під яким розуміли відношення ваги мозку до ваги тіла. На підставі цих зіставлень у видовому плані вони дійшли висновку: "Розумніший живе довше". На жаль, це не переноситься на індивідуальну тривалість життя людини. Хоча і тут можна сказати: лінивий розум руйнується швидше.

Отже, розвиток мозку, механізмів нейрогуморального регулювання – найважливіший чинник антистаріння. Однак, коли вікові зміни самого мозку починають наростати, це стає найважливішим механізмом старіння організму. Вікові зміни нейрогуморальної регуляції, функції мозку визначають найважливіші прояви старіння організму (зміни психіки, поведінки, емоцій, пам'яті, роботи аналізаторів, розумової та фізичної працездатності, репродуктивної здатності, припинення росту, регуляції функції фізіологічних систем, трофіки тканин, адаптаційних можливостей організму та багато іншого).

При старінні, як нами було показано, послаблюються нервові впливи на клітини та органи. Це відбувається через загибель нейронів, периферичні нервові закінчення, послаблення синтезу медіаторів. Відомо, що крім термінових нервових впливів є й повільні, і серед них нейронний транспорт речовин. По нервових волокнах від нервової клітини до органів рухаються різні речовини (білки, амінокислоти, клітинні органели, віруси, медіатори та інше). Деякі з них через синапс потрапляють в клітини, що іннервуються. Виявилося, що при старінні різко послаблюється нейронний струм речовин. Весь цей комплекс змін може викликати трофічні зміни в органах, що іннервуються, і стати причиною вікових змін у клітинах. Можливо, якщо існують білки старіння, активуються провіруси, то вони можуть також з нейронним струмом потрапляти у клітини, сприяючи їх старінню. При старінні змінюється й ендокринний контроль. Важливим механізмом антистаріння є те, що на тлі зниження активності низки залоз внутрішньої секреції може відбуватися підвищення чутливості клітин та органів до ряду гормонів. Це відкрите нами явище має досить широке поширення - підвищується чутливість до багатьох фізіологічно активних речовин, лікарських препаратів та інше. Це, звичайно, важливо і практично, тому що обумовлює необхідність перегляду дозувань лікарських препаратів, які застосовують у людей

похилого та старечого віку. Складність полягає в тому, що якщо до одних фізіологічно активних речовин чутливість у старості зростає, то до інших вона падає. Ось чому немає і не може бути єдиного коефіцієнта зміни дозувань речовин у старості, а необхідно у кожному конкретному випадку його встановлення.

У нашій лабораторії було показано, що деякі стероїдні гормони (кортизон, тестостерон) з досить великою швидкістю рухаються по нерву і більше того, переходять через синапс в клітину, що іннервується, то, можливо, є новим, раніше невідомим типом нейрогормональної регуляції. Важливо те, що при старінні швидкість струму гормонів та їх вплив на клітини слабшають, що стає важливим компонентом змін у тканинах. Якщо в нейронах можуть з'являтися білки старіння, провіруси, то чи не можуть вони з нейронним струмом доходити до клітин, пригнічуючи їхню активність?

Стрес-вік-синдром та гіпоталамус

Механізми нейрогормональних проявів старіння складні. Кожен знає, що таке стрес; кожен уникає стресів; і водночас, кожен жити не може без стресів. При цьому навіть медики забувають той механізм, той зміст, який вклав найбільший біолог нашого часу Ганс Сельє у поняття стресу. Він вважав, що при стресі, при стані напруги розвивається загальний адаптаційний синдром, що пристосовує організм до впливів достатньої сили. Якби не було цього, то, мабуть, будь-які роздратування достатньої сили завжди згубно позначалися б на організмі. Інша річ – надзвичайно сильні стреси, які часто повторюються. Вони можуть призводити до виснаження системи пристосування, до грубих, незворотних змін в організмі, до хвороб. Нам вдалося показати, що тривалість життя тварин, що перебувають у звичайних умовах, в умовах помірних стресів, більша, ніж тих, що жили при різкому обмеженні стресових впливів або, навпаки, в умовах частих "сильних" стресів. Г. Сельє вважав, що без стресу жодна діяльність людини неможлива, а повна свобода від стресів рівносильна смерті. Отже, стрес може бути корисним, мобілізуючи сили організму, і шкідливий, викликаючи хвороби, старіння організму. Ми звернули увагу на те, що багато проявів старіння подібні до тих змін, які наступають у дорослих тварин, у людей при стресі. Це довело висунуту нами ідею: при старінні розвивається, як ми його назвали, стрес-вік-синдром. При стрес-вік-синдромі багато має пристосувальне значення, проте, багато стає причиною пошкодження, хвороб. Важливо інше: якщо у молодому віці стресова ситуація мобілізує пристосувальні можливості організму, то у літньому віці на тлі вже наявного стрес-віку-синдрому додаткові стреси можуть призвести до стійкого підвищення артеріального тиску, інфаркту, інсульту тощо. Це не парадокс, а зрозуміле кожному – захисне перетворюється на свою протилежність – ушкодження. Дуже важливо розібратися, оцінити, спрогнозувати та знати, що та як активувати, а що придушувати.

<p>СТАРІННЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна балансу позитивних та негативних емоцій • Нерівномірна зміна збудливості різних структур лімбічної системи та гіпоталамуса Зміна співвідношень тону су симпатических та парасимпатических впливів. Послаблення нервового контролю • Підвищення концентрації адреналіну, вазопресину, АКТГ та кортизолу в крові • Зниження концентрації тестостерону, тироксину, трийодглобуліну, падіння інсулінової активності крові 	<p>СТРЕС</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна балансу позитивних та негативних емоцій • Нерівномірна зміна збудливості різних структур лімбічної системи та гіпоталамуса Зміна співвідношень тону су симпатических та парасимпатических впливів. Послаблення нервового контролю • Підвищення концентрації адреналіну, вазопресину, АКТГ та кортизолу в крові • Зниження концентрації тестостерону, тироксину, трийодглобуліну, падіння інсулінової активності крові
<ul style="list-style-type: none"> • Підвищення концентрації бетаендорфіну, метенкефаліну, лейенкефаліну • Загибель клітин, осередкові некрози • Свободно-радикальное повреждение клеток • Внутрішньоклітинне накопичення кальцію • Імунодепресія • Зниження толерантності до вуглеводів • Гіперхолестеринемія • Дисліпопротеїнемія • Гіпертензивні реакції • Зниження скорочувальної функції серця • Гіперкоагуляція 	<ul style="list-style-type: none"> • Підвищення концентрації бетаендорфіну, метенкефаліну, лейенкефаліну • Загибель клітин, осередкові некрози • Свободно-радикальное повреждение клеток • Внутрішньоклітинне накопичення кальцію • Імунодепресія • Зниження толерантності до вуглеводів • Гіперхолестеринемія • Дисліпопротеїнемія • Гіпертензивні реакції • Зниження скорочувальної функції серця • Гіперкоагуляція

Шаперон – французьке слово. Воно означає супровід, охорону. Раніше у вищому французькому суспільстві дівчата з'являлися не самі, а у супроводі жінок, їх називали шаперон. Нині шаперонами називають певні білки. Вони синтезуються при стресі та грають охоронну роль, поєднуючись з іншими життєво важливими білками. Вони хіба що супроводжують їх, роблять їх більш довговічними,

активними. Це один із молекулярних механізмів захисту при стресі. У клітинах, що старіють, синтезується достатня кількість шаперонів. Однак, при додатковому стресі синтез шаперонів, цих "білків стресу", на старості менше, ніж у дорослих, і це стає однією з причин обмеження їх можливостей. Нейрогуморальні механізми старіння, як і стрес-вік-синдром, багато в чому визначаються віковими змінами в гіпоталамусі. Тут зосереджено зв'язок регуляції емоцій, поведінкових реакцій, внутрішнього середовища організму. Виявилося, що в процесі старіння функція окремих ядер гіпоталамуса (а їх у гіпоталамусі 32 пари) змінюється не тільки нерівномірно, а й різноспрямовано. Внаслідок цього, як визначили я та В.В. Безруков, настає розрегулювання його функцій з усіма наступними змінами: переважанням негативних емоцій над позитивними, порушенням адекватної регуляції артеріального тиску та розвитком артеріальної гіпертензії, коронарної недостатності, суттєвими змінами функції залоз внутрішньої секреції. Зміни в гіпоталамусі грають вирішальну роль в вікових порушеннях репродуктивної функції, у розвитку клімаксу. Саме від вираженості гіпоталамічних змін великою мірою залежить характер перебігу клімаксу – фізіологічний чи патологічний. На рис. 4 представлені можливі співвідношення між стресом, старінням та патологією.

СТРЕС ® ПАТОЛОГІЯ
СТРЕС ® СТАРІННЯ ® ВІКОВА ПАТОЛОГІЯ
СТАРІННЯ ® СТРЕС-ВІК-СИНДРОМ ® ВІКОВА ПАТОЛОГІЯ

Рис. 4. Різні варіанти впливу стресу на вікову патологію

Ще одна гіпотеза. Відомо, що чим більше вік матері, тим більше ризик генетичних аномалій у потомства. Так, генетичний ризик із віком матерів підвищується від 0,1% у віці менше 35 років до 3,5% у віці 45 років (у 35 разів більше). З цієї точки зору, клімакс певною мірою захищає потомство і всю популяцію від виродження. Чим пояснити цю синхронність наростання загрози поколінням та виникнення клімаксу? У статевих клітинах матері, можливо, синтезується при порушенні регуляції геному фактор, назовемо його умовно клімактерин, який впливає на синтез статевих гормонів, стан гіпоталамуса. Статеві клітини чоловіків значно меншою мірою створюють генетичний ризик у потомства, і клімакс у чоловіків розвивається повільніше, поступово, триваліше.

Багато дослідників поміщають в гіпоталамус годинник старіння. Справді, надто багато пов'язано із цією структурою мозку. Добре було б знайти такий центр і зруйнувати його. Ми намагалися це зробити в експерименті, але не отримали вражаючий результат, хоча спроби не припиняємо. Звісно, у складному організмі є первинні, вторинні та інші механізми старіння. Однак, ймовірно, немає великого Бена, Кремлівських курантів, годинників на Хрещатику та інше. Це великий набір біологічних годинників, де все зосереджено та розосереджено. У кожній клітині є свій біологічний годинник, що відраховує біологічний час – перебіг біологічних процесів у координатах астрономічного часу. Проте організм не є простою сумою старіння його клітин. Існують механізми зосередження регуляції і серед них особливо важливий гіпоталамус із його 32 парами ядер, гіпоталамус, у якому

схрещується емоційне, поведінкове, вегетативне, ендокринне, імунологічне. З гіпоталамусом пов'язані найважливіші механізми статевого диференціювання, зростання, виникнення та втрата репродуктивної здатності та інше. Гіпоталамічні порушення визначають розвиток різних форм вікової патології. Ось чому вікове розрегулювання функції гіпоталамуса в комплексі з іншими центральними механізмами може стати якщо й не годинником, то расе maker'ом, водієм ритму старіння та антистаріння, визначатиме важливі механізми довговічності організму.

Вікова патологія

У науці дуже важливо, хоча це буває і дуже важко, за подібністю побачити різницю, за відмінностями побачити подібність. Саме на цьому шляху і народжується, з одного боку, поглиблений аналіз, з іншого – формуються узагальнення, світогляду. Все це повністю до завжди спірної, теоретично та практично важливої проблеми "старіння та хвороби".

Суперечка про співвідношення старіння та хвороб не вщухає з давніх-давен до наших днів. Теренцій (II ст. до н.е.) писав: "Старість є хвороба"; Сенека (I ст. до н.е.): "Старість - це невиліковна хвороба"; Гален (II ст. до н.е.) поміщає старість на півдорозі між здоров'ям та хворобою. У наші дні М. Грмек зазначає: "... вчені-медики епохи бароко та епохи ренесансу були схильні вважати старість не стільки хворобою, як втратою життєвості, що призводить до підвищеної чутливості до певних захворювань". І.В. Давидовський писав: "...старість не є хворобою в сучасному значенні цього слова. Старість, як правило, хвороблива... Ця "хворобливість" природна в тому сенсі, що вона відображає природні, сутністю старіння зумовлені недуги старості". М.С. Мільман: "Старість - хвороба нормальна, фізіологічна". Це положення про нормальні хвороби старості розвивав і В.М. Дільман. У цих, та й в інших міркуваннях обговорюється один бік проблеми - чи є старість хворобою - з висновками, що широко йдуть звідси: якщо це хвороба, то можна на неї і не захворіти? Якою б не була старість – нормальною або обтяженою недугами, приємним часом життя або немічним станом, мудрою чи напівдементною, вона неминуча як етап вікового розвитку, і вся суть проблеми в іншому – відсунути, попередити раннє виникнення вікової патології, що обмежує можливості організму в старості та тривалість самого життя. Ось чому центр тяжкості у проблемі переміщається до питання: якою мірою основні хвороби людини другої половини його життя пов'язані зі старінням, є його проявом? Свого часу ми сформулювали наше ставлення майже у вигляді гасла: "Старіння тільки підводить людину до прірви, куди її скидають хвороби".

До старості хвороби частіше виникають, накопичуються, набувають кількісні та якісні відмінності. Існують різні типи зв'язку старіння із хворобами: старіння може переростати, трансформуватися у хворобу; прояви хвороби можуть підсумовуватись з проявами старіння; старіння може створювати передумови для розвитку хвороб. Адже саме старіння є переплетенням фізіологічного та патологічного. Така широка, майже неминуча поширеність хвороб старості сама собою свідчить, очевидно, про зв'язок їх із фундаментальними механізмами старіння. Саме на цьому шляху і виникла у нас гіпотеза, яку коротко можна сформулювати так: "Генорегуляторні механізми старіння – основа розвитку вікової

патології", або "Генорегуляторні механізми розвитку вікової патології". Звичайно, розвиток патології, як і старіння, пов'язаний із змінами на молекулярному, клітинному, нейрогуморальному та інших рівнях. Однак, первинні механізми, що запускають, слід шукати в порушеннях генної регуляції (рис. 5).

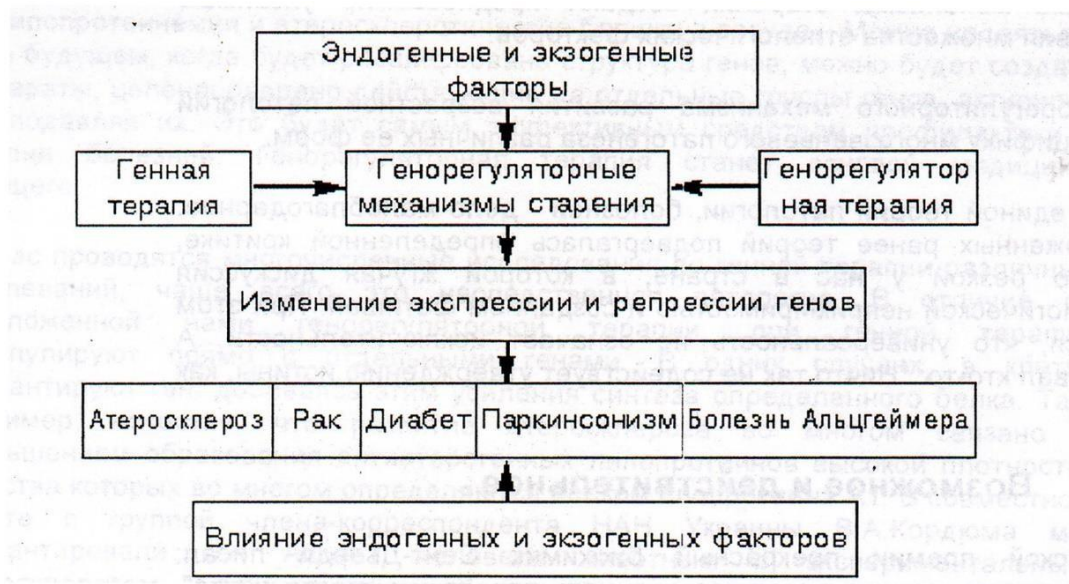


Рис. 5. Генорегуляторні механізми вікової патології та їх терапія

Що спільного між настільки, начебто, різними захворюваннями – атеросклерозом, раком, діабетом, паркінсонізмом, хворобою Альцгеймера та інших.? Чому вони розвиваються найчастіше при старінні? Загальним є те, що в їх основі лежать зміни активності тих чи інших генів, їх експресія або репресія, пов'язана з динамікою вікових генорегуляторних змін.

Отже, сенс гіпотези, яка висувається нами, єдиного механізму розвитку вікової патології полягає в наступному: будь-який вид вікової патології розвивається в результаті порушення регуляції геному, експресії та репресії генів, зміни синтезу певних білків. При атеросклерозі – це зміна співвідношення синтезу апопротеїнів, що визначають властивості ліпопротеїнів; при діабеті – репресія гена інсуліну та недостатній синтез цього білка; при раку – активація онкогенів та синтез відповідних ракових білків; при хворобі Альцгеймер – синтез амілоїдного білка; при паркінсонізмі – зниження синтезу тирозингідроксилази та дофаміндекарбоксилази, активація моноаміноксидази В, зниження синтезу D1 та D2 рецепторів. Чому в одних випадках формується одна патологія, в інших – інша? Це визначається, по-перше, типом генорегуляторної томографії змін при старінні; по-друге, дією безлічі етіологічних екзогенних та ендогенних факторів, а вони множинні. Крім того, не можна забувати, що при всій досконалості природи, за всієї приголомшливої економності і, здавалося б, безвідходності існує "зворотний бік медалі" - можливість впливу проміжних і кінцевих продуктів обміну. А.Г. Голубев вдало називає їх "виворотом метаболізму". Це і вільні радикали, і продукти неферментативного глікозилювання білків, і продукти з'єднання біогенних амінів з карбоніл-утримуючими з'єднаннями, продукти білкового метаболізму та інше. Особливе значення може мати так зване горизонтальне

міжклітинне перенесення генетичного матеріалу. Фрагменти ДНК, хроматину, що містять гени з регуляторним набором, можуть потрапляти при загибелі одних клітин в інші, втручаючись у роботу геному. Це своєрідне генетичне "інфікування" може бути однією з причин розвитку вікової патології при старінні клітин.

При критичному обговоренні висунутої гіпотези автор хотів би, щоб було враховано кілька її положень:

а) зв'язок старіння і тяжких хвороб людини не заперечує, а, навпаки, стверджує роль в цьому безлічі ендогенних і екзогенних чинників, які можуть впливати як на темп і характер старіння, так і на конкретні ланки патогенезу хвороб;

б) генорегуляторні механізми старіння створюють передумови, "вразливі мішені" для дії безлічі етіологічних факторів;

в) визнання генорегуляторного механізму розвитку вікової патології має на увазі специфіку багатоланкового патогенезу різних її форм.

Спроба створення єдиної теорії патології, хвороб – справа маловдячна. Кожна із запропонованих раніше теорій зазнавала певної критики, мабуть, особливо різкої в нашій країні, у якій пекуча дискусія полягала ідеологічною непримиренністю і створенням фетишів. При цьому зазвичай забувається, що універсальність не означає винятковості. А взагалі, як казав хтось: "Ніщо так не сприяє утвердженню істини, як опір їй".

Можливе і дійсне

Лауреат Нобелівської премії чудовий біохімік Сент-Дьєрді писав: "Дослідити - це бачити те, що бачать усі і думати так, як не думав ніхто". Доказів цьому багато. Наприклад, І.П. Павлов побачив, начебто те, що знали всі – побачивши їжу виділяється слина. Однак, він зумів у цьому розглянути найважливіший біологічний сенс і, звичайно, спрощено кажучи, – відкрив умовні рефлекси. Можливо, нічого не треба відкривати – хтось побачить, як сама природа може конструювати довговічні живі системи та на основі цього створювати надійний метод, шлях, систему збільшення тривалості життя.

Є подальші перспективи, є і те, що можна робити зараз. Важливо, що мова повинна іти не лише про збільшення тривалості життя, а й про збільшення тривалості здорового життя. Діалектики нас вчили – кількість переходить у якість. Якість людського життя часто переходить у кількість: високий рівень здоров'я – тривале життя.

Тактика і стратегія збільшення тривалості життя полягає у зміні балансу процесів старіння та антистаріння, уповільненні темпу старіння та активації процесів антистаріння. Отже, найбільш радикальних успіхів на цьому шляху можна буде досягти, впливаючи на генорегуляторні механізми старіння та антистаріння. Саме на цій основі ми висунули принципово новий підхід генорегуляторної терапії. Якщо дійсно, старіння і патологія, що розвивається на його основі, пов'язана зі зміною регуляції геному, то профілактика і терапія цих станів повинна полягати в попередженні, відновленні генорегуляторних порушень. У цьому полягає принцип висунутої нами генорегуляторної терапії – використання речовин, які впливають на репресію і експресію генів. Дійсно, нам вдалося

показати, що інгібітори процесу зчитування генетичної інформації (ряд антибіотиків) призводять до значного збільшення середньої та максимальної тривалості життя (у щурів на 25–40%). Можливо, при дії цих інгібіторів блокується синтез білків старіння.

Відомо, що патогенез атеросклерозу багато в чому пов'язаний з розвитком дисліпопротеїнемії (збільшення кількості атерогенних ліпопротеїнів та зменшення антиатерогенних). Характер ліпопротеїнів багато в чому пояснюється вмістом білків – аполіпопротеїнів. При старінні, а потім при атеросклерозі розвивається дисаполіпопротеїнемія – зміна співвідношення білків у різних класах ліпопротеїнів. Досліди ставилися таким чином: одну групу кроликів годували холестерином, і при цьому розвивався виражений атеросклероз, в іншій – дача холестерину поєднувалася із запровадженням речовин, які впливають на зчитування генетичної інформації. У цих тварин атеросклероз не розвивався, так як блокувався синтез білків, що лежать в основі утворення атерогенних ліпопротеїнів. На відміну від тварин, годуваних тільки холестерином, у досвідчених тварин (холестерин+речовини, що впливають на регуляцію генів) не підвищувався рівень холестерину, не виникали дисліпопротеїнемія та атеросклеротичні бляшки у судинах. Можна сподіватися, що в майбутньому, коли буде розшифрована структура генів, можна буде створити препарати, які цілеспрямовано діють на окремі групи генів, активуючи або пригнічуючи їх. Це буде найефективнішим засобом профілактики та терапії хвороб. Генорегуляторна терапія стане основою медицини майбутнього.

Зараз проводяться численні дослідження генної терапії різних захворювань, найчастіше це спадкова патологія. На відміну від запропонованої нами генорегуляторної терапії, при генній терапії маніпулюють безпосередньо з окремими генами. В одних випадках, в клітину імплантують ген, домагаючись цим посилення синтезу певного білка. Так, наприклад, відомо, що розвиток атеросклерозу багато в чому пов'язаний із зменшенням утворення антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності, властивості яких багато в чому визначаються білком апопротеїну А1. У спільній роботі із групою члена-кореспондента НАН України В.А. Кордюма ми імплантували ген Апо-А1 людини тваринам з експериментальним атеросклерозом. У цих тварин збільшується вміст антиатерогенних ліпопротеїнів, менше виражена гіперхолестеринемія. Ця ж ідея є основою генної терапії інсулінзалежного діабету – імплантація генів, що кодують білок-інсулін. Якщо вдасться виділити гени, що кодують білки антистаріння, і використовувати їх у генній терапії, то це може призвести до значного продовження життя клітин. Інший шлях - видалення з клітин генів, синтезуючих білки, що лежать в основі порушення їх функцій. Генна терапія ефективна. Однак, не можна забувати, що ми при цьому не просто додаємо ген, а змінюємо певною мірою і "роботу" всього геному. Крім того, потрібне створення довгострокових білкових конструкцій. Можна собі уявити у майбутньому білкові препарати, які складаються з білків антистаріння, які будуть стабілізувати біологічні структури, захищати клітини від руйнації. У механізмі старіння важливе значення має порушення геномно-мембранних зв'язків, які здійснюються відкритими регуляторами – інверторами. Вже зараз нам вдалося виділити деякі інвертори,

визначити їхню молекулярну вагу. Можна сподіватися, що з часом вони можуть призвести до створення нового класу лікарських препаратів, подібно до того, як вони виникли на основі багатьох фізіологічних регуляторів (гормони, медіатори та інше). Це призведе до можливості дуже вибірково діяти на клітину, на її життєздатність. Не менше значення набуває напрямок клітинної терапії, що формується, з введенням в організм не тільки окремих клітин, але і їх органоїдів, захищених чимось від їх швидкого знищення. Перспективними є мембранотропні препарати, бо порушення функції мембран є важливим механізмом старіння. Велике значення у довговічності клітин, у формуванні їхнього мітотичного потенціалу мають розташовані на кінцях хромосом тіломери. Одна з основних функцій тіломер полягає у захисті кінців хромосом від дії факторів, що пошкоджують, різної природи, які можуть порушити цілісність хромосом, зокрема, приєднавши їх до інших хромосом і т.д. Тіломери - це біологічний годинник клітинного старіння. Багато хто пов'язує вирішення проблеми теломер із створенням ефективних засобів протидії старінню та канцерогенезу. Нещодавно група дослідників із генотехнологічної фірми "Герон" у Каліфорнії (серед них і моя дочка, Марія Фролькіс) зробила вирішальний крок у цьому напрямі. Використовуючи геноінженерні методи, вони ввели в клітини в культурі тканин ген ферменту тіломерази. У клітинах почав синтезуватися фермент, що подовжує тіломери, і клітини набули здатності ділитися вдвічі більше, тобто. тривалість життя клону зросла. Є широко відомий "ліміт Хейфліка". Клітини людини мають здатність ділитися 50-59 разів. У дослідах групи "Герон" після введення тіломерази клітина дає вже понад 100 поділів. Дослід триває. Головне зараз встановити, чи не відбувається ракове переродження клітин.

Важливо підкреслити, що механізм тіломеразного біологічного годинника пояснюється висунутою нами генорегуляторною гіпотезою старіння. Ген, що кодує тіломеразу, працює в ранньому онтогенезі, визначаючи довжину тіломер, а потім завдяки регуляторним механізмам він "репресований", пригнічений. Розшифровка структури гена, його можлива "дозована" активація може вирішальним чином позначитися на потенціалі клітинного поділу, тривалості життя не лише окремих клітин, а й усього організму загалом. У цьому випадку перехід від генної до генорегуляторної терапії може дати якісний радикальний стрибок. Головне – знайти конкретні хімічні сполуки – активатори та інгібітори гена тіломерази. Це призведе не лише до продовження життя, а й до створення засобів запобігання та лікування раку. Звичайно, це ще гіпотеза, "гіпотеза генорегуляторного усунення тіломеразної активності та довжини тіломер"!

Отже, майбутнє геронтології ми пов'язуємо з генною терапією, генорегуляторною терапією, клітинною терапією, нормалізацією геномномембранних зв'язків в результаті використання препаратів, отриманих на основі інверторів; регуляцією стану тіломер та інше.

Все це потім, а зараз?

Перше. Ще визначні медики епохи Відродження наполягали на тому, що жодні таблетки, еліксири, настоянки не замінять активного раціонального способу життя. Важливо помножити те, що дано, і не витратити передчасно те, що

асигновано.

Друге. Активний руховий режим з обов'язковою умовою – навантаження, що викликає достатню реакцію серцево-судинної та дихальної систем, певний ступінь кисневого голодування.

За даними дослідників, загальна смертність на 1000 чоловік становить людей сидячого способу життя 20,6, для людей із помірною життєвою активністю – 10,6; із середньою – 7,4. Смертність від ішемічної хвороби серця при цьому дорівнювала відповідно 7,5; 4,0 та 3,0. Літнім людям, крім добре тренуваних, для підтримки форми цілком достатні 60–90 хв прогулянки в інтенсивному темпі. Адекватні навантаження крім поліпшення загального самопочуття призводять до утворення додаткових судин у міокарді, підвищення ЛПВЩ, зменшення ймовірності тромбозів та інше.

Третє. Активний інтелектуальний режим. Відомі не тільки факти, а й механізми, що пояснюють велику тривалість життя людей ті що читають, знають, думаючих, освічених. Ледачий розум руйнується швидше. Вчені із Сіетлу та Балтимори 35 років спостерігають за старінням шести тисяч жителів цих міст. Вони вважають, що зберігає розум у "формі" поєднання доброї спадковості з середовищними можливостями (вища освіта, наповнене подіями життя, інтелектуальні друзі, а також - розумний чоловік або дружина). У американців є вираз "телевізійні ноги" - атрофія м'язів особливо у людей похилого віку, що просиджують годинами біля телевізора. Очевидно, є "телевізійний мозок". Телевізійна інформація нав'язується, сприймається пасивніше, ніж спілкування, книжки, живопис та інших.

Четверте. Емоційний настрій через конкретні нейрогормональні механізми позначається на стані внутрішнього середовища. Довгожителі здебільшого – люди з оптимістичним настроєм. Пригніченість, депресія є важливою причиною прискореного старіння. Активний пошук способу зміни стресової ситуації сприяє підвищенню стійкості організму, запобігає виснаженню пристосувальних можливостей. Ось чому загальний тонус суспільства, його мораль, віра такі важливі для кожного.

П'яте. У десятках лабораторіях світу встановили, що найефективніший спосіб продовження життя – кількісно недостатня якісно повноцінна дієта. До збільшення тривалості життя веде і білковообмежена дієта. Більше того, у нашому колективі було показано, що використання її навіть у старих тварин дає ефект та збільшує терміни виживання. Важливо, що під впливом подібної дієти відсуваються терміни вікової патології. Цікаво, що у довгожителів України калорійність раціону майже в 2 рази менша, ніж у всієї популяції, і вони споживають у 2–5 разів менше тваринного білку. Раціон довгожителів Абхазії дуже подібний за низкою параметрів із раціоном жителів Японії, в якій в останнє десятиліття відбулося значне зростання тривалості життя. Важливе значення має антисклеротична спрямованість раціону (зниження кількості холестерину, жирів, достатню кількість ненасичених жирних кислот, фосфоліпідів та інше.). Тривалі спостереження за членами антикоронарного клубу Нью-Йорка показали, що раціони з низькою калорійністю (6,7 Мдж/добу) та низьким вмістом жиру сприяли зниженню частоти ІХС у 3,5 рази.

Шосте. Достатня кількість вітамінів. Людям старше 50 років доцільно проводити два вітамінні курси на рік.

Сьоме. Антиоксиданти. Все має свій виворот, навіть таку досконалість, як природа. У ході окислювальних процесів використання кисню утворюються дуже активні хімічні сполуки – вільні радикали, що пошкоджують інші молекули і клітини. Наразі медицина переживає "вільно-радикальний бум". З шкідливою дією вільних радикалів пов'язують розвиток старіння, стресу, атеросклероз, променеви хворобу, рак та інше. Ось чому рекомендують приймати антиоксиданти, що зв'язують і знешкоджують вільні радикали. До речі, до них відносяться вітаміни А, Е, С. Потрібний позитивний ефект досягається при серйозних дозах цих речовин, про що свідчить досвід багатьох країн.

Восьме, дев'яте, десяте... Сорбенти – речовини, що зв'язують у кишечнику токсичні фактори: органопрепарати (деякі їх називають ревіталізаторами); ноотропи - група препаратів, що підвищують енергетичний потенціал мозку; модифіковані гормони, у яких спектр їхньої гормональної дії збережений не весь, антиоксиданти, що не пригнічують власну систему та інше. Нами розроблено "метод детоксикації". Ще І.І. Мечников пов'язував розвиток старіння із накопиченням токсичних речовин. Можливі два шляхи попередження їх накопичення: а) посилення їхнього виведення (з цією метою нами використовувалися різні ентеросорбенти); б) активація їхнього розпаду (стимуляція системи мікросомального окислення печінки). Подвійна детоксикація виявилася ефективною не тільки у експерименті, а й під час лікування атеросклерозу в людей. Привертає увагу, що більшість всіх цих впливів активують процеси антистаріння і тому можуть бути названі – антигеронами. Важливо наголосити, що як старіння, так і антистаріння – процеси багатоланкові, і тому впливи мають бути комплексними.

Все це сьогодні... А завтра? Завтра – шукати, сподіватися, знайти. Важливо, що геронтологія – не реанімація, не продовження життя за будь-яку ціну, у будь-якому стані. Мета її – не лише кількість, а й якість життя. Сакраментальне питання: у чому сенс життя, його висока якість? З позиції геронтолога він може бути вирішений так – у душевному та фізичному комфорті, у постійному задоволенні та незадоволеності, у прагненні до високої мети.

Я закінчив статтю і перечитав її. Наукова творчість, як будь-який вид творчої діяльності, процес емоційний. Раніше, коли я писав, то поспішав прочитати написане найближчому чоловікові, який знав, розумів, відчував, оцінював, допомагав, поправляв. Зараз її немає, але вона є в мені, у всьому, що я роблю, що думаю. Ось чому й майбутнє я сприймаю крізь минуле.

Раніше, коли я писав, то поспішав прочитати написане найближчому чоловікові, який знав, розумів, відчував, оцінював, допомагав, поправляв. Зараз її немає, але вона є в мені, у всьому, що я роблю, про що думаю. Ось чому й майбутнє я сприймаю крізь минуле.

У людини можна все відібрати,

Але пам'ять про кохання – ні, неможливо.

І якщо вона жива, то нею вимірювати

Минуле і майбутнє можна.