

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
Серия «От молекулы до организма»

В. В. ФРОЛЬКИС

**СТАРЕНИЕ
И УВЕЛИЧЕНИЕ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ**



**ЛЕНИНГРАД
«НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
1988**

В. В. Фролькис. Старение и увеличение продолжительности жизни. — Л.: Наука 1988. — 239 с.

Книга посвящена фундаментальным механизмам старения и на их основе поиску путей продления жизни. Изложены современные данные о молекулярных, клеточных, системных механизмах старения. Обсуждается связь между старением и развитием болезней сердечно-сосудистой системы, рака, диабета. Подробно анализируются различные подходы к увеличению продолжительности жизни — ограниченная диета, двигательная активность, изменение температуры тела, физиологически активные вещества, энтеросорбция и др. Приводится комплекс мер по предупреждению преждевременного старения. Библиогр. 57 назв. Ил. 39. Табл. 3.

Ответственный редактор
академик АМН СССР **Д. Ф. ЧЕБОТАРЕВ**

Рецензенты:
Г. Н. КАССИЛЬ, В. Н. НИКИТИН

Серия издается с 1981 г.

Ф $\frac{2007000000-501}{054(02)-88}$ 90-87 НП © Издательство «Наука», 1988 г.

ISBN 5-02-025734-6

Глава 1

ПРОГНОЗЫ

Между наукой и поэзией много общего, а главное — стремление познать самую сущность явлений в природе, в обществе и не только познать, но и многое изменить. Ведь, действительно, к науке могут быть отнесены строки Б. Пастернака о поэзии: «Во всем мне хочется дойти До самой сути. В работе, в поисках пути, В сердечной смуте. До сущности протекших дней, До их причины, До оснований, до корней, До сердцевины. Все время, схватывая нить Судеб, событий, Жить, думать, чувствовать, любить, Свершать открытия» (Б. Пастернак. Стихи. М., 1967. С. 269).

В науке, как и в поэзии, есть реалисты, романтики, лирики. Реалисты заняты конкретными проблемами наших дней и доводят их до практического претворения; романтики в большей мере мыслят гипотезами и задачами будущего; лирики получают удовольствие от самого процесса научного творчества, не задумываясь о значении своей работы. Геронтологов обычно относили к романтикам, увлекающимся проблемами далекого будущего. Однако в наши дни они все более и более становятся реалистами, решая конкретные задачи большой значимости для общества. Изменилось и отношение к геронтологии: сначала к ней относились с улыбкой, затем — с интересом, сейчас — с надеждой.

Возникновение и развитие любой научной проблемы определяются закономерной последовательностью познания мира и потребностью общества. Еще К. Маркс писал, что если у общества возникает потребность, то она двигает науку лучше, чем десятки университетов.

По крайней мере четыре причины привели к бурному развитию современной геронтологии: 1) успехи биологии, сделавшие реальным раскрытие ряда фундаментальных механизмов старения; 2) постарение на-

селения, отмечающееся во всех высокоразвитых странах; 3) связь основных болезней человека с возрастными нарушениями; 4) успешные результаты продления жизни в эксперименте.

Научное творчество, как и любой вид творческой деятельности, — не только рассудочный, но и эмоциональный процесс. Наука несет на себе отпечаток всех оттенков души человеческой — увлечений и разочарований, спадов и подъемов, преувеличений и сомнений. Именно этим объясняется своеобразная эйфория, неизбежно возникающая на некоторых этапах развития той или иной науки. Так, открытие рентгеновского излучения, электрона, создание квантовой теории и теории относительности, открытие все новых и новых элементарных частиц и т. п. создали иллюзию того, что физике все доступно, что она на грани познания всех основных законов природы. Крупнейший физик В. Гейзенберг писал в 1937 г.: «В течение нескольких лет мы навели порядок в электродинамике; теперь нужно еще несколько лет на атомные ядра, и с физикой будет покончено. Тогда мы возьмемся за биологию» (В. Гейзенберг. Физика и философия. М., 1963. С. 114).

Существует феномен эйфории и в биологии. Открытие генетического кода, механизмов наследственности, синтеза белка, саморегуляции живого и т. д. определило новое понимание сути жизненных процессов, в том числе и старения. Вместе с тем именно они породили и слишком радужные порой прогнозы. Например, необоснованное сведение всей сути сложнейшего биологического процесса старения к какому-нибудь одному, пусть и важному, изменению в жизнедеятельности организма; предвидение резкого увеличения в ближайшее время продолжительности жизни человека. В конце 60-х годов американская научная корпорация «Ренд» предсказывала увеличение продолжительности жизни человека к 2020 г. на 50 лет, а другая корпорация, «Смит и Френч», подобный рост предусматривала даже к середине 90-х годов нашего столетия. Группа исследователей из ФРГ в 1969 г. писала, что в начале следующего столетия продолжительность жизни может быть увеличена на 50 лет.

Большая группа экспертов — ведущих советских геронтологов — дала прогноз, обобщенный Ю. К. Дупленко. По мнению 31.1% экспертов, к концу нашего

века удастся замедлить темп старения человека, 33.5% утверждает, что это произойдет к 2010 г., 21.1% — еще позднее; 14.3% считает это вообще нереальным. 17.9% полагает, что до 2020 г. возможно увеличить видовую продолжительность жизни, 24.1% называет более поздние даты, а 58% говорит о нереальности подобной задачи.

Согласия, как видим, нет, и это верный признак того, что проблема не решена, истина еще не открыта. Многие вообще считают, что продление жизни будет возможно только после установления основных механизмов старения. Однако и на это есть что возразить. Во-первых, история естествознания располагает множеством примеров, когда важнейшие задачи решались задолго до раскрытия сущности процесса. Медицина уже десятки лет применяет ряд эффективных средств лечения многих заболеваний (сердечные гликозиды, антиаритмические препараты, антибиотики, нейротропные средства и др.), механизм действия которых еще только выясняется. Во-вторых, экспериментальные поиски увеличения продолжительности жизни важны именно для раскрытия конкретных механизмов старения. И, наконец, главное, — ряд фундаментальных механизмов старения нам уже известен, и это — надежная основа в поиске средств продления жизни.

Эта глобальная проблема включает тактическую и стратегическую задачи. Тактическая — увеличение продолжительности жизни человека до верхнего видового предела; стратегическая — увеличение самой видовой продолжительности жизни.

Экспериментальная геронтология располагает сейчас рядом средств, увеличивающих продолжительность жизни лабораторных теплокровных животных на 20—60%. Это важно, так как к теплокровным относится и человек. Продолжительность жизни холоднокровных можно варьировать в сотни раз, к примеру изменением температуры тела. Поражает явное несоответствие значимости проблемы и степени ее изучения. Из десятков тысяч работ по геронтологии менее 1% посвящено увеличению продолжительности жизни. Что это — неверие, оправданный скепсис или ограниченные возможности? Судя по всему, последнее. Поиск средств увеличения продолжительности жизни требует риска, времени, скрупулезного отбора воздействий; работы на

животных разных видов, хороших питомников для лабораторных животных; тонких методов улавливания возрастных изменений в организме. Работа эта, на которую порой тратятся годы, неизменно сопровождается провалами и горькими разочарованиями, и все же к ней воистину относится принцип «цель оправдывает средства».

Итак, следует признать доказанной возможность увеличения продолжительности жизни. Появилась даже новая группа фармакологических веществ — геропротекторов, замедляющих темп старения. Однако предстоит большая работа при перенесении экспериментальных данных на человека.

Сейчас в СССР насчитывается свыше 40 млн. человек пенсионного возраста, а к 2000 г. будет свыше 57 млн. старше 60 лет. Все это ведет к увеличению демографической нагрузки — росту соотношения численности людей пожилого и трудоспособного возраста и остро ставит вопрос об источниках рабочей силы, о разработке средств повышения работоспособности пожилых людей, о привлечении их к трудовой деятельности. Если теоретически представить, что в ближайшие годы нам удастся увеличить продолжительность жизни человека только на 4—5 лет, то это вскоре приведет к еще более значительному увеличению числа пожилых и старых людей. Ряд исследователей на Западе рисует мрачные перспективы для общества, связанные с дальнейшим ростом численности пожилых людей. Они отмечают, что и сейчас не удастся обеспечить их материально, должной медицинской помощью. Особое значение имеет то, что нарастающая безработица раньше всего коснулась людей старших возрастов.

Сейчас широко обсуждаются социальные и этические последствия, связанные с возможными открытиями науки. Это в полной мере относится и к биологии. Генетический контроль, генная инженерия, выведение новых видов животных и растений, пересадка органов, биохимические методы управления работой мозга и контроля психики человека, увеличение продолжительности жизни — все это открытия, которые решающим образом могут сказаться на жизни каждого человека, и чрезвычайно важно, чтобы общество было морально готово правильно распорядиться этими достижениями науки. Вряд ли следует предполагать, что

резкое продление жизни увеличит число старых людей и ляжет бременем на общество, на его экономику, приведет к конфликту поколений. Это ошибочное предположение. Речь идет не о продлении старости, дряхлости. При увеличении продолжительности жизни человека значительно продлится период его работоспособности, отодвинутся сроки наступления болезней, изменится ход кривой всей жизнедеятельности, и это плодотворно скажется на вкладе человека в развитие общества. Реальные подходы к решению проблемы закладываются в наши дни.

Проблема увеличения продолжительности жизни, как правильно подчеркивает И. Т. Фролов, имеет социально-этические и нравственно-гуманистические аспекты, связанные с взаимоотношением личности и общества, с пониманием своих возможностей и местом в обществе. Нельзя забывать, что общественное сознание, наука, медицина уже способствовали значительному увеличению продолжительности жизни человека. Ведь животные в обычной среде обитания не доживают до старости, и то, что легко компенсируется у человека в условиях сознательной общественной жизни (снижение мышечной силы, скорости реакций, остроты зрения и т. д.), становится у животных причиной гибели.

Философы давно проповедуют отношение человека к смерти, к ограниченности жизни как неизбежной закономерности, заключенной в самой жизни. Однако философское восприятие старости и смерти не совпадает с личностным, индивидуальным. Об этом выразительно писал 88-летний французский философ Ренувье в своих предсмертных записках: «Мне кажется, что молодые люди легче мирятся с мыслью о смерти, чем старики. Перейдя за 70 лет, человек становится трусом и не хочет более умирать. Вот уже несколько дней, как я переживаю все ту же мысль: я знаю, что умру, но не могу убедить себя в том, что умру. Во мне возмущается не философ: философ не верит в смерть, но против нее возмущается старик. У старика нет сил примириться со смертью» (Цит. по: Никитин и др., 1963. С. 745). И в противовес этому Б. Шоу, вложив в уста своему герою, бессмертному Адаму, слова ужаса бессмертия, более страшного, чем смерть: «Я испытал, что значит сидеть и раздумывать в сознании вечности,

ужаса бессмертия... быть Адамом в течение большого числа дней, нежели песчинка на обоих берегах рек, и знать, что конец так же далек, как и всегда. Будь благодарен твоим родителям, которые дали тебе возможность переложить твою тяготу жизни на новых и лучших людей и добыли для тебя вечный покой: ибо это мы выдумали смерть!» (Б. Шоу. Полн собр. пьес. М., 1980. С. 5).

Увеличение продолжительности жизни в том виде, как мыслится и моделируется в эксперименте, — это не реанимация, не удлинение периода немоющего состояния, а сдвиг всей траектории возрастных изменений, с удлинением периода более высокой работоспособности, более длительным периодом достарческим, периодом высокого творческого потенциала, высокой отдачи обществу. Как взволнованно писал Ф. Энгельс сразу же после смерти К. Маркса: «Искусство врачей обеспечило бы ему, быть может, несколько лет прозябания, жизни беспомощного существа, умирающего не сразу, а постепенно, к вящему триумфу врачебного искусства. Но этого наш Маркс никогда не перенес бы. Жить, имея перед собой множество незаконченных трудов и испытывая танталовы муки от желания закончить их и от невозможности это сделать, — это было бы в тысячу раз горше для него, чем настоящая его тихая смерть» (К. Маркс, Ф. Энгельс. Соч. Т. 35. С. 386). В подавляющем большинстве случаев немоющая, резкое падение работоспособности, психическая перестройка в пожилом возрасте возникают не в результате старения, а из-за болезней, неразрывно с ним связанных. Таким образом, речь идет не только о «количестве» жизни, но и о «качестве», не только о том, чтобы добавить годы к жизни, но и жизнь к годам.

Никто, никогда и нигде не сомневался, что проблема старения была и остается одной из наиболее актуальных в естествознании. Спорили о реальности ее успеха, о своевременности и целесообразности затраты усилий многих исследователей на тот или иной раздел этой науки. Все нарастающее внимание ученых к геронтологии, лавина работ по проблеме старения, появившихся в наши дни, вызваны не просто вновь возникшим интересом к долголетию. Дело в другом. Весь ход развития естествознания сделал наконец-то реаль-

ностью решение кардинальных задач геронтологии: выяснение механизмов старения, разработку средств, увеличивающих продолжительность жизни. Геронтология находится сейчас накануне крупных, выдающихся событий. У нас в стране впервые в истории мировой науки выдвинута комплексная научная программа «Продление жизни», объединяющая усилия ученых нескольких десятков академических и отраслевых институтов. Программа эта — новый этап в развитии проблемы старения, выдвинутой классиками отечественной науки И. И. Мечниковым, И. П. Павловым, А. А. Богомольцем, А. В. Нагорным.

Проблема старения имеет общебиологическое значение. Старение присуще любой живой системе, оно — неотъемлимое свойство, атрибут жизни и потому является нормальным, естественным процессом.

В мировой литературе до сих пор продолжается спор о важном понятии — «онтогенез». В классическом его определении — это период становления структур и функций организма в индивидуальном развитии; в расширенном определении — вся жизнь от зарождения до смерти. Не только история, но и биологический смысл делает обоснованным сохранение классического понимания онтогенеза. Все возрастное развитие, включающее все возрастные периоды, определяется как этагенез (от лат. «aetas» — возраст, «genesis» — формирование, развитие).

СТАРЕНИЕ И ВИТАУКТ

Продолжительность жизни

Жизнь, как и творчество, определяется не только ее продолжительностью, но и содержанием. Интересен своеобразный диалог между Бернардом Шоу и Карелом Чапком. В философской драме «Назад к Мафусаилу» Шоу утверждает: для того чтобы люди стали разумными и не повторяли ошибок предыдущих поколений, необходимо продлить сроки их жизни до 300 лет, до «мафусаилова века». Чапек в пьесе «Средство Макропулоса» призывает не только стремиться к идеальному, хотя и призрачному, но искать сейчас и повсюду хотя бы частицы относительного добра. Почему 300 лет — это хорошо, а современный срок жизни человека — это плохо? «Настоящий пессимист — только тот, кто сидит сложа руки, это своего рода моральное поражение» (К. Чапек. Собр. соч. М., 1958. С. 5).

Каждый день, месяц, год жизни современного человека наполнены событиями, впечатлениями, недоступными нашему предку. Жизнь современника значительно удлинилась за счет многих лет его активной деятельности. Растительное существование бессмысленно и никому не нужно. С одной стороны, глубина содержания каждого момента существования, биологические возможности, позволяющие использовать то, что нам уже дано природой, и с другой — активное продление сроков жизни — составляют правильное отношение к проблеме старения человека в настоящем и будущем.

Изучение продолжительности жизни человека на научной основе впервые было начато в XVII в. английским астрономом Эдмундом Галлеем. Он же, как известно, открыл приближающуюся к Земле каждые 76 лет комету, названную его именем. Более 150 лет тому назад служащий страховой компании Бенджамин Гомперц описал динамику смертности людей, позволя-

ющую сделать важные выводы о роли различных факторов в ее развитии. Оказалось, что, по закону Гомперца, вымирают самые различные виды животных — насекомые, мыши, крысы, собаки. Кривые смертности их отличаются только временной характеристикой. У человека значительная часть смертей наступает независимо от возраста. У. Мейкем в 1860 г. добавил к закону Гомперца независимую от возраста компоненту и вывел более точную кривую смертности человека. Значение закона Гомперца—Мейкема состоит в том, что он позволяет не только описать кривую смертности, но и в определенной мере прогнозировать ее.

Известный немецкий физиолог Рубнер еще в начале нашего века предложил возрастную классификацию, в которой старость определялась с 50 лет, а почтенная старость — с 70. Крупный немецкий патолог Л. Ашоф отнес начало старости к 65 годам. В 1905 г. один из известных американских медиков В. Аслер утверждал, что 60 лет надо считать предельным возрастом, после чего старики становятся в тягость себе и обществу.

Классическая литература принесла нам немало примеров оценки возраста неспециалистами. Конечно, эта оценка во многом зависит от возраста самого писателя. (Людам свойственно считать старым всякого, кто на 15—20 лет старше). Дон-Кихот Ламанчский изображен Сервантесом человеком пожилым, ему не было и 50. Бальзак первым изобразил героиню 30 лет, и это было воспринято как событие, новое веяние в литературе. И. С. Тургенев, представляя действующих лиц в комедии «Холостяк», пишет о 50-летнем коллежском асессоре Мошкине: «...живой, хлопотливый, добродушный старик».

Сведения о продолжительности жизни человека в различные исторические периоды незначительны и неточны. Есть направление исследований, которое можно было бы назвать палеогеронтологией. Раскопки древних поселений человека дают исследователю возможность изучить остатки скелетов. Анализируя черепа людей эпохи мезолита и неолита, ученые пришли к выводу, что ни один из них не может считаться старческим. Первобытное общество — по существу общество без стариков. Надписи на древнеримских надгробиях свидетельствуют, что средняя продолжительность жизни в те времена была 20—35 лет. Полагают,

что в средние века, в период Ренессанса, продолжительность жизни в европейских странах была на уровне Римской империи.

Наиболее точную и комплексную характеристику смертности, возможной продолжительности жизни дает показатель средней продолжительности предстоящей жизни. (Под средней продолжительностью предстоящей жизни понимается число лет, которое проживет каждый из большой группы людей, родившихся в таком-то году, если в течение всей жизни смертность будет такой же, какой она была в соответствующих возрастах в год рождения). Чаще всего применяется показатель средней продолжительности предстоящей жизни по отношению к родившимся в данном году. Таким образом, речь идет о средней продолжительности не в данное время, а в предстоящей жизни.

Существенные изменения в средней продолжительности жизни произошли в XX в. В табл. 1 приведены

Т а б л и ц а 1

Средняя продолжительность жизни в некоторых странах Западной Европы, Азии, Африки и Южной Америки (Protecting the health of the elderly. WHO, Copenhagen, 1983)

Страна	Год	Мужчины	Женщины
ФРГ	1978	69.2	76.0
Франция	1976	69.9	77.9
Италия	1975	69.8	76.1
Нидерланды	1978	72.0	78.7
Бельгия	1976	68.9	75.5
Испания	1976	70.8	76.7
Швейцария	1978	72.0	78.9
Швеция	1978	72.5	79.0
Дания	1978	71.7	77.7
Греция	1978	72.9	77.6
Аргентина	1975	65.2	71.4
Коста-Рика	1976	70.4	74.1
Маврикий	1977	60.2	67.9
Бирма	1975	49.6	52.4
Филиппины	1975	55.3	61.7

данные, опубликованные ООН, о средней продолжительности предстоящей жизни в странах Западной Европы в середине нашего века. Наиболее высокая сред-

ная продолжительность жизни отмечается в Нидерландах, Швеции, Швейцарии. Чем выше исходная продолжительность жизни в стране, тем меньше ее последующий рост. Успехи в борьбе с заболеваниями сглаживают разницу в продолжительности жизни в различных странах.

Особенности развития экономики, совершенствования и распространения здравоохранения делают понятными различия в средней продолжительности жизни в европейских странах и развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки (табл. 1). Низкая продолжительность жизни во многих странах Африки и Азии — наследие длительного колониального режима со всеми его последствиями: низким уровнем материального обеспечения, нищетой, голодом или недоеданием, плохими жилищными и санитарно-гигиеническими условиями, тяжким физическим трудом, отсутствием необходимых эпидемиологических и общегигиенических мероприятий, недостатком квалифицированной медицинской помощи и др.

В конце прошлого столетия средняя продолжительность жизни в царской России была ниже, чем в европейских странах и в ряде стран Азии: в 1896—1897 гг. для мужчин — 31 год, для женщин — 33 года. Средняя продолжительность жизни у нас в стране резко возросла. В 1926—1927 гг. она была равна 42 и 47 годам в 1970—1971 гг. достигала для мужчин 65 лет, для женщин — 74 лет. Общая средняя продолжительности жизни (для мужчин и женщин) в 1971—1972 гг. равнялась у нас в стране 70 годам, в 1978—1985 гг. — 68 годам, во втором полугодии 1985 г.—первом 1986 г стала равна 69 годам. Особого внимания требует увеличение смертности в возрасте 50—60 лет. Число умерших на 1000 населения в возрасте 50—54 лет было в 1974—1975 гг. равно 8.7; в 1980—1981 гг. — 10.8 в 1984—1985 гг. — 11.3.

Все приведенные расчеты относятся к родившимся в данном году. Это вовсе не означает, что для 70-летнего человека средняя продолжительность предстоящей жизни практически сведена до минимума. Дело в том, что для каждой возрастной группы имеется своя средняя продолжительность предстоящей жизни. Эти цифры — результат сложного статистического подсчета и их нельзя непосредственно использовать для опре

деления будущего возраста каждого человека данной возрастной группы. Так, для 70-летних средняя продолжительность предстоящей жизни равна 12 годам. Однако часть из них может не использовать этого срока, а другая — превысить его. Следует иметь в виду и то, что расчет средней продолжительности предстоящей жизни строится на основе данных смертности в настоящее время.

Одним из основных факторов, определяющих значительный рост средней продолжительности жизни во всех странах и в СССР, явилось резкое сокращение детской смертности. Социально-экономические невзгоды с особой силой обрушиваются на детей. Решающее значение в сокращении смертности во всех возрастах, особенно в детском, имели успехи в профилактике и лечении инфекционных болезней. Предупреждение эпидемий, уносивших в былые годы миллионы человеческих жизней, сделало существование человека более уверенным.

Французский демограф А. Сови привел интересные сведения о связи продолжительности жизни и профессии на основании исследования, проведенного в 1955 г. Наиболее короткой она была у разнорабочих с низкой квалификацией (53 года), у рабочих она составила 61—63 года; у конторских служащих — 67—68 лет, у преподавателей учебных заведений — 73 года.

Всем давно и хорошо известно «женское преимущество». Это различие в продолжительности жизни между мужчинами и женщинами, которое отмечается в подавляющем большинстве стран, растет. Так, в России в 1896—1897 гг. продолжительность жизни женщин была на 2 года больше, чем мужчин; в 1926—1927 гг. — на 5 лет, в 1955—1956 гг. — на 6 лет, в 1962—1963 гг. — на 8 лет, в 1970—1971 гг. — на 9 лет.

Средняя продолжительность жизни зависит от смертности, которая имеет различную структуру для мужчин и женщин. В большинстве возрастных групп смертность мужчин выше. Если принять коэффициент смертности женщин за 100, то, по расчетам Б. Ц. Урланиса, для мужчин в возрасте 20—24 лет он будет равен 287; 30—34 лет — 307, 50—54 лет — 240.

Многие объясняют существенные различия в продолжительности жизни мужчин и женщин в основном

(а порой только) социальными факторами. Предполагается, что особенности труда и быта мужчин — значительный травматизм, алкоголизм и курение — быстрее подтачивают здоровье мужчин, увеличивая их смертность. Бесспорно, эти факторы имеют определенное значение в различии между продолжительностью жизни мужчин и женщин. Однако большее имеют половые различия в течение биологических процессов. Половые различия в продолжительности жизни наблюдаются не только у человека, но и у животных; они существенно влияют и на частоту, особенности развития многих заболеваний. У мужчин раньше начинается прогрессировать атеросклероз, возникают грубые нарушения кровоснабжения сердца и мозга. Смертность от инфаркта миокарда у мужчин в возрасте 40—49 лет выше, чем у женщин, примерно в 7 раз, в 50—59 лет — в 5 раз, в 60 лет и старше — в 2 раза.

Причины половых различий в продолжительности жизни и заболеваемости связаны со многими особенностями общей конституции, нейрогуморальной регуляции, состояния гипоталамо-гипофизарной области. Вот почему их нельзя сводить к какому-то одному фактору.

В этой проблеме большое значение придается половым гормонам. Известно, что у мужчин в больших количествах синтезируются андрогены, у женщин — эстрогены. Эстрогенам, как полагают многие исследователи, принадлежит своеобразная защитная роль. Это относится не только к женщинам, но и к мужчинам, у которых эстрогены также содержатся в определенном количестве. Более того, в эксперименте и клинике было показано, что введение эстрогенов может «смягчать» течение ряда заболеваний.

Как у женщин, так и у мужчин возникает климактерический период — возрастной период сложной перестройки нейрогуморальной регуляции, заканчивающийся потерей репродуктивной функции — способности к оплодотворению. У мужчин климакс наступает позже и длится дольше, чем у женщин. В ходе климакса нередко возникают грубые нарушения функций организма. Физиологическое «прохождение» климактерического периода предохраняет человека от многих возможных нарушений обмена и функции в будущем.

Существенное значение в механизмах, определяю-

щих различную продолжительность жизни, имеют особенности генетического аппарата. Хромосомы — нитевидные, сложно организованные структуры, расположенные в клеточном ядре. В них заключены факторы наследственности — гены. У самцов и самок существуют различия в наборе хромосом. Фактор пола локализован в специальных X- и Y-хромосомах. В животном мире самки имеют две одинаковые (XX) хромосомы, у самца — две неодинаковые хромосомы (XY) или же одна половая хромосома (XO). Подобная ситуация встречается и у человека.

Можно предполагать, что различие в структуре хромосом в какой-то мере генетически предопределяет некоторые биологические возможности различных полов. Наличие двух хромосом X у женщин, по-видимому, увеличивает надежность определенных механизмов в течение жизни. Существует предположение, что с добавочной хромосомой, отсутствующей у мужчин, связана бóльшая надежность работы генетического аппарата у женщин, их жизнеспособность, бóльшая продолжительность жизни.

На смертность оказывает влияние семейное положение людей. По данным демографического департамента ООН, во всех странах мира холостые, вдовцы и разведенные живут меньше, чем женатые. Так, в Японии смертность мужчин в возрасте 35—44 года у холостых в 4.3 раза, вдовцов в 3.9, разведенных в 5.1 раза больше, чем у женатых; в ГДР эти коэффициенты соответственно равны 2.5, 4.0 и 3.2; в Венгрии — 2.1, 3.5 и 2.3.

В нашей стране средняя продолжительность предстоящей жизни увеличилась по сравнению с дореволюционными годами более чем в 2 раза. Этот факт настраивает некоторых исследователей слишком оптимистически. Нередки еще и сегодня утверждения, что если подобный ежегодный прирост продолжительности жизни сохранится, то средняя продолжительность жизни человека к концу века достигнет 100 лет и более. Этот формально-механистический подход, не учитывающий биологических возможностей человека, принципиально неверен.

Существует и противоположная точка зрения, согласно которой резервы снижения смертности в ряде стран с наиболее низкой смертностью (Швеция, Япо-

ния и др.) уже достигли биологического предела. В этом случае дальнейшее снижение смертности и увеличение продолжительности жизни могут быть обеспечены лишь путем воздействия на скорость старения. Есть все основания полагать, что будущий рост «количества жизни» и, что особенно важно, — ее «качества», все же будет связан как с успехами в деле профилактики основных заболеваний человека, так и с разработкой средств контроля над старением.

В табл. 2 представлены расчеты Б. Ц. Урланиса о числе лет, потерянных по разным причинам в стра-

Т а б л и ц а 2

Число лет жизни, потерянных в среднем во всех странах по разным причинам в 1975 г. (Б. Ц. Урланис. Эволюция продолжительности жизни. М., 1978)

Причины	Оба пола
Болезни младенчества и раннего детства	10.1
Сердечные заболевания	5.7
Злокачественные новообразования	2.4
Заболевания центральной нервной системы	2.3
Болезни органов дыхания	1.8
Аллергические и эндокринные заболевания	0.4
Болезни органов пищеварения	0.8
Туберкулез	1.5
Острые инфекционные заболевания	1.5
Материнская смертность	0.2
Несчастные случаи	1.4
Убийства	0.1
Самоубийства	0.2
Прочие	3.6
Итого	32.0

нах в 1975 г., и о характере факторов, вызвавших эти потери. Конечно, эти расчеты далеко не точны. Однако главное — они подчеркивают, что существуют важные резервы увеличения длительности жизни, которые могут быть использованы благодаря профилак-

тике основных заболеваний человека, устранения ряда факторов риска. Достаточно указать, что такие факторы, как алкоголизм, курение, переедание, забирают 4 года жизни. По подсчетам, проведенным Американской организацией здравоохранения, 80.4% случаев смерти от циррозов печени, 40% несчастных случаев, 10% заболеваний мозга связано с потреблением алкоголя. У курильщиков в 10.8 раза чаще рак легких, в 6.1 — бронхит и эмфизема легких, в 5.4 — рак гортани, в 2.6 раза — болезни сердечно-сосудистой системы. По мнению демографов, победа над раком и болезнями органов кровообращения даст человечеству выигрыш в 8—10 лет.

Существует еще одна глобальная проблема — человек и окружающая среда. О ней совершенно оправданно сейчас много говорят и пишут. Проблема «старение и окружающая среда» требует специального повествования, убеждающего и призывающего: это касается каждого, это касается всех нас, землян, вместе взятых. А. П. Чехов писал: «Национальной науки нет, как нет национальной таблицы умножения».

Борьба за оздоровление среды — общечеловеческая задача. Успехи науки в этом направлении в одной стране неизбежно становятся достоянием всего человечества. Стремления ученых к увеличению продолжительности жизни, к ликвидации основных заболеваний человека будут сведены на нет, если будет прогрессировать загрязнение среды, будет нарушено равновесие между человечеством и окружающей его биосферой. Трудно представить в полной мере возможные последствия влияния окружающих условий на старение и продолжительность жизни человека. Удивительный парадокс: сейчас многие научные коллективы изучают влияние различных факторов среды (в частности химических веществ) на обмен в организме, на разные его органы, на возникновение некоторых заболеваний, но забывают главное — установить их влияние на течение старения, на продолжительность жизни.

Угроза ядерной войны, широкое использование ядерной энергии в современном производстве делают чрезвычайно актуальной проблему «старение и ионизирующее облучение». Известно, что ионизирующее облучение в больших и средних дозах уменьшает продолжительность жизни, а в узком диапазоне малых доз

может ее увеличивать. Хроническое облучение вызывает ряд изменений в организме, сходных со старением, — повреждение генетического аппарата и мембран клеток, подавление клеточного деления, появление токсических веществ, нарушение нервной и гормональной регуляции и др. Проявления столь сходны, что многие исследователи говорят о лучевом старении. Сейчас пишут о многих последствиях ионизирующего облучения — подавление иммунитета, развитие заболеваний крови, рака, наследственных болезней. Кроме всего, большая опасность — преждевременное старение.

Демографы, прогнозируя будущую продолжительность жизни, опираются на тенденции развития экономики, здравоохранения в разных странах, но не принимают пока еще в расчет будущие открытия науки. Совершенно ясно, чем выше продолжительность жизни в стране, тем более плавной, постепенной будет ее последующая динамика. Демографы не едины в своих прогнозах. Б. Ц. Урланис считает, что средняя продолжительность жизни у нас в стране к 2000 г. достигнет 76 лет. Иные данные приводит М. С. Бедный. По его «оптимистическому варианту», средняя продолжительность жизни мужчин в 2000 г. у нас будет равна 77.4, женщин — 80.3 года, а по «промежуточному варианту», — соответственно 71.1 и 77.2 года. А. В. Боярский на международном конгрессе демографов определил среднюю продолжительность жизни в 2000 г. равной 85 годам. Совершенно очевидно, что если не произойдет коренных сдвигов в предупреждении основных заболеваний человека, в контроле над старением, то реальные усредненные варианты прогнозов.

Согласно прогнозу ООН, средняя продолжительность жизни в СССР к 2000—2005 гг. должна составить 74.6 лет, в Европе — 74.1, в Северной Америке — 72.6, в Латинской Америке — 70.6, в Восточной Азии — 71.2, в Южной Азии — 61.2, в Африке — 57.4 года.

Большинство исследователей сходится на том, что видовая, биологически возможная продолжительность жизни за обозримый исторический период существенно не изменилась. Обычно ссылаются на то, что процесс эволюционной изменчивости человека в основном прекратился, так как человечество благодаря успехам цивилизации вырвалось из-под влияния биологической

эволюции. И вместе с тем существуют биологические предпосылки, позволяющие утверждать, что в пределах известной истории человечества, охватывающей тысячелетия, произошло увеличение биологически возможной продолжительности жизни.

История человечества со времен палеолита до наших дней, со времен существования примитивных племен до современных развитых государств характеризуется все большим распространением человека на Земле, преодолением ограниченных человеческих популяций, постепенным преодолением национальной предопределенности брака, смешением рас и наций. Этот закономерный исторический процесс преодоления барьера замкнутых групп населения имел определенные биологические последствия, свое влияние на изменение генетического аппарата.

Известно, что гетерозиготные организмы, возникшие от родителей, в той или иной степени различных по своей наследственности, связанной с разными формами генов, обладают более широкими приспособительными возможностями. С гетерозиготностью связан гетерозис — более мощный рост, развитие, повышение жизнеспособности потомства, полученного от предков, выращенных в различных условиях, и др. Наоборот, внутри-семейные браки дают значительное число случаев уродств, психической неполноценности; многие при этом умирают раньше своих сверстников.

Сейчас накопилось достаточно данных о большой жизнеспособности животных при гетерозисе. Так, продолжительность жизни межпородных гибридов лабораторных мышей больше, чем отдельных пород. Подобные результаты получены и на некоторых других животных. Показано, что у гетерозистных животных растет устойчивость организма к действию повреждающих факторов. По мнению Г. Д. Бердышева, В. Г. Шахбазова, у растений и животных, включая и человека, положительное влияние гетерозиса на долголетие не вызывает сомнения.

Гетерозис имел, видимо, положительное влияние на увеличение продолжительности жизни в истории человечества. Широкое расселение людей, встречи больших групп населения, ранее не соприкасавшихся, национальная ассимиляция способствовали в определенной степени гетерозису.

Таким образом, исторический процесс преодоления узких популяций способствовал увеличению биологических возможностей организма, продолжительности жизни. Конечно, далеко не всегда это должно вести к гетерозису. Г. Д. Бердышев упоминает случаи, когда метизация не вела к повышению долголетия.

В наши дни пристальное внимание исследователей привлекает и другой важный биологический феномен, характеризующий сдвиги в последние десятилетия, — акселерация, секулярный тренд. Речь идет о том, что в течение XIX и особенно XX в. рост человека, а также другие биологические показатели изменяются значительно более интенсивно, чем в прошлые века. Акселерация стала одной из важнейших проблем нашего времени, ибо с ней связан ряд социальных, психологических, этических, педагогических и медицинских задач.

Акселерация — ускоренный рост. Грудные дети раньше удваивают вес, на год раньше молочные зубы сменяются постоянными, половое созревание девочек наступает на два года раньше, чем в прошлом веке. За последние 100—120 лет подростки 14—16 лет стали на 15—16 см выше. В 1926 г. средний рост москвича был 168 см, вес — 62.3 кг, а в 1963 г. — соответственно 171.8 и 71.3. В Швеции за 60 лет, с 1870 до 1930 г., рост призывников увеличился с 167.8 до 173.6 см, т. е. на 5.8 см. Темп развития акселерации в наши дни замедляется.

Акселерация, по мнению ряда ученых, имеет и отрицательные стороны. У акселерированных детей чаще наблюдаются неврозы, нарушения деятельности вегетативной нервной системы, чаще встречается кариес, не очень благоприятно складываются взаимоотношения между весом, ростом тела и размером сердца. По мнению антропологов, увеличение среднего роста свыше 175 см будет иметь существенные отрицательные последствия для организма.

О механизмах возникновения акселерации высказаны десятки предположений, порой совершенно противоположных. Между акселерацией и увеличением средней продолжительности жизни есть определенная биологическая связь. Вместе с тем акселерация у женщин совпала с очень интересным процессом, получившим название секулярного тренда. В последние десяти-

тилетия наблюдается более раннее наступление первой менструации (на 2—3 года) и более позднее (3—4) ее прекращение. Таким образом, репродуктивный период — период возможной плодовитости — увеличился на 5—6 лет. Это может в какой-то мере способствовать увеличению сроков жизни.

Интересную форму связи между акселерацией и увеличением средней продолжительности жизни предполагает М. С. Бедный. Он пишет, что в ряде стран, где средняя продолжительность жизни достигла высокого и относительно стабильного уровня, отмечается стабилизация акселерации. Подобное явление наблюдается и в Швеции, Норвегии, Нидерландах, ослабевает акселерация и у нас в стране. Итак, следует признать, что за большой исторический срок биологические возможности организма человека во многом изменились. Особое место занимают сдвиги продолжительности жизни. Можно полагать, что процесс совершенствования биологических возможностей в условиях оптимальной среды не прекратился.

Конечно, возможная продолжительность жизни людей различных популяций и наций не может быть совершенно одинаковой. Сказываются генетические особенности, отличия в средовых факторах. Никого из нас не удивляет, что есть регионы с повышенным уровнем долголетия. Однако существующие в наши дни различия в продолжительности жизни в разных странах — результат социальных, экономических условий, заболеваемости и смертности вообще и детской в особенности. Население в развитых странах не доживает 16 лет, а развивающихся — 35 лет.

«Демографический взрыв» — так на всех языках называют бурный рост населения земного шара в XX в. Он интересует сейчас всех. По сути дела — это один из коренных процессов нашего времени.

В 1800 г. численность населения на Земле составляла 906 млн. человек, в 1900 г. — 1608 млн., в 1965 г. — 3285 млн. По данным «Демографического ежегодника ООН», в середине 1972 г. население планеты составило 3782 млн., увеличиваясь за год на 70 млн. В 1987 г. насчитывалось более 5 млрд. человек. В 2000 г., по прогнозам ООН, население достигнет 6.1 млрд. Причем 80% из них будут проживать в развивающихся странах.

Главная причина «демографического взрыва» — сохранение высокого уровня рождаемости при снижении смертности. Рождаемость в странах Азии, Африки, Латинской Америки сейчас приблизительно в 2 раза выше, чем в Европе. Сохранение высокой рождаемости в развивающихся странах имеет свои исторические предпосылки, связанные с материальными, культурными, религиозными и другими факторами.

Иная динамика роста населения в развитых странах. В 1986 г. родился 280-миллионный житель нашей страны. В СССР, как и в других развитых странах, рождаемость в последние десятилетия существенно снизилась. Вместе с тем показатель общей смертности несколько повысился, что является следствием увеличения доли пожилых людей в структуре населения. Это, естественно, ведет к уменьшению прироста населения (табл. 3). Анализируя таблицу, сле-

Т а б л и ц а 3

Рождаемость, смертность и естественный прирост населения СССР (Народное хозяйство СССР. 1922—1982 гг. М., 1982)

Год	На 1000 человек населения		
	число		естественный прирост
	родившихся	умерших	
1940	31.2	18.0	13.2
1950	26.7	9.7	17.0
1955	25.7	8.2	17.5
1960	24.9	7.1	17.8
1965	18.4	7.3	11.1
1970	17.4	8.2	9.2
1975	18.1	9.3	8.8
1980	18.3	10.3	8.0

дует отметить наметившуюся у нас в стране тенденцию к увеличению рождаемости.

Соотношение рождаемости и смертности определяет, как уже указывалось, и возрастную структуру населения. «Постарение населения» — так называют нарастание числа пожилых и старых людей в структуре населения развитых стран — стало одним из важнейших демографических факторов нашей эпохи. Воз-

растная структура населения стран во многом характеризует ее общий трудовой потенциал, соотношение между работающими и пенсионерами, определяет необходимые затраты на здравоохранение, социальное обеспечение и др.

О постарении населения в СССР говорят данные переписей населения. Если в 1939 г. среди населения нашей страны было 6.8% людей старше 60 лет, в 1959 г. — 9.4%, то в 1970 г. их стало 11.8%, а в 1975 г. — 13.3%. По прогнозам статистиков, в 1980 г. в СССР было 40 млн. людей пенсионного возраста, а в 2000 г. будет 57 млн. Уже в 1970 г. в Венгрии было 15.9%, в Великобритании — 18, а в ГДР — 28.7% людей старше 60 лет. Ни в одну эпоху человечество не достигало такого возраста и никогда так остро не стоял вопрос о положении пожилых в обществе, их роли в экономике, как сейчас.

Причин постарения населения несколько. Выше уже говорилось о падении во многих странах рождаемости. Абсолютное уменьшение численности детей обуславливает увеличение доли людей старших возрастных групп. Общая численность пожилых и старых людей возрастает в связи со снижением смертности и увеличением средней продолжительности жизни. Развитие процесса старения населения связано с прошедшей войной, где погибли десятки миллионов молодых людей.

Постарение населения потребовало от государства повышенных трат на социальное обеспечение. Постарение населения остро ставит вопрос о новых источниках трудовых резервов. Постарение населения отражается на всей системе здравоохранения, требуя специальной сети гериатрического медицинского обслуживания. Постарение населения привлекло внимание исследователей и стало мощным стимулом развития геронтологии. Постарение населения в эпоху научных революций побуждает искать и надеяться, разочаровываться и вновь все начинать сначала, вести неустанное изучение механизмов старения и на их основе находить средства повышения трудоспособности, увеличения сроков жизни.

У древних инков существовало заклинание: «Пошли мне душевный покой, чтобы я мог смириться с тем, чего нельзя изменить; пошли мне силу, чтобы я мог изменить то, что возможно; пошли мне мудрость, чтобы я отличил первое от второго». Это заклинание периодически может повторять геронтолог, ибо отличить старение от болезней, естественное старение от преждевременного, старение от продлевающих жизнь процессов чрезвычайно сложно. В начале века И. И. Мечников писал, что достаточно нескольких строк для рассказа всего, что мы знаем о старении.

Геронтологию многие десятилетия буквально разъедали эмпирические, голословные утверждения, необоснованные выводы. Крупные исследователи, работающие в разных областях науки на серьезной фактической основе, обращаясь, чаще всего на склоне лет, к геронтологии, высказывали чисто умозрительные, порой спекулятивные предположения о сущности старения. Мнение, за которым стоит имя крупного научного авторитета, оказывало часто гипнотизирующее влияние.

Сейчас ситуация в корне изменилась. Только за последнее десятилетие по проблеме старения опубликовано около 70 тыс. работ. Почему же, несмотря на этот поток информации, громаду фактов, мы продолжаем спорить друг с другом и считать, что важнейшие механизмы старения еще неизвестны? Чего не хватает нам? Не хватает ли нам того единственного, сакраментального факта, который вдруг все объяснит? К примеру, открытие гормона старения или запрограммированного включения гена-самоубийцы и т. д.

Быть может, дело в другом. По словам Гете, в руках ученого чаще всего имеются части, но отсутствует священная связующая нить. Быть может, главное — не сводить сущность сложнейшего биологического процесса к одному, пусть и очень важному, изменению, а попытаться на основе множества подобных изменений, фактов об особенностях старения на разных уровнях жизнедеятельности организма создать целостное представление о его течении. Процесс старения бесконечно сложен и многообразен. Познание его — задача, равносильная задаче познания сути жизни. И вместе с тем на основании колоссального фактического мате-

риала уже сегодня можно составить себе, конечно, далеко незавершенное представление о сущности старения. Оно не принесено в организм извне, оно свойственно всему живому. Вот почему и представление о нем должно строиться на основании основных закономерностей жизни. Два принципа, две категории характеризуют любую живую систему: 1) она является саморегулирующейся; 2) благодаря саморегуляции достигается приспособление, адаптация организма к меняющимся условиям существования.

В 1963 г. в книге «Механизмы старения» была опубликована наша статья «Анализ изменений деятельности организма при старении с позиций саморегуляции функций». В статье развивались три положения: 1) для изучения механизмов старения необходим системный подход; 2) с возрастом наряду с угасанием обмена и функций мобилизуются важные приспособительные механизмы; 3) старение — результат нарушения саморегуляции на разных уровнях жизнедеятельности организма. Старение является обязательным звеном возрастного развития, во многом определяющим его течение. Вот почему понимание сущности старения должно быть дано в рамках гипотезы, теории, объясняющей механизмы возрастного развития.

Развитие этих положений привело к выдвижению теории возрастного развития — адапционно-регуляторной. Адапционной она называется потому, что объясняет механизмы главного — возрастных изменений адаптационных приспособительных возможностей организма.

Как бы ни были противоречивы представления о сущности старения, все исследователи согласны с тем, что наиболее общий результат старения — снижение адаптационных возможностей. Познав их механизмы, мы тем самым по сути дела познаем механизм старения. Регуляторной эта теория названа потому, что наступающие сдвиги она объясняет на основе механизмов саморегуляции обмена и функции: исходя из системного принципа, с учетом изменений, возникающих в восприятии и передаче информации в центрах и объектах регуляции, на этапах прямой и обратной связи (рис. 1). Такой подход, как нам кажется, преодолевает односторонний взгляд на сущность возраст-

ного развития организма. Он основывается на кибернетическом понимании сути развития, ибо кибернетика — наука об управлении, о восприятии, переработке и передаче информации.

Более 25 лет назад мы выдвинули положение, что с возрастом развивается не только угасание, нарушение обмена и функции, но и мобилизуются важные приспособительные механизмы. Конечно, приспособительное значение этих механизмов относи-

тельно, ибо в определенных конкретных условиях они могут способствовать ограничению адаптации, нарушению деятельности организма. Именно эти наши представления способствовали формированию нового направления в геронтологии, связанного с изучением механизмов, противодействующих старению, выдвигению понятия витаукта, понятия антистарения. Мы никогда не рассматривали старение как адаптационный процесс: «Старение — в конечном итоге, процесс разрушительный, неминуемо ведущий к прекращению существования жизни» (В. В. Фролькис. Природа старения. М., 1969. С. 24). В этих прошлых работах были раскрыты и внутренние системные механизмы сопротивления старению, развивающегося на основе саморегуляции. Один из них состоит в следующем: «... в возникновении новых приспособительных реакций, в поддержании гомеостаза организма в старости важнейшая роль принадлежит постоянно повторяющейся в течение жизни тенденции к нарушению гомеостаза. Иными словами, в ходе изменения гомеостаза совершенствуются механизмы установления его на оптимальном уровне. Повторяющиеся напряжения могут делать систему саморегуляции более надежной, более адаптированной» (в кн.: Ведущие проблемы возрастной физиологии и биохимии. М., 1965. С. 274—275).

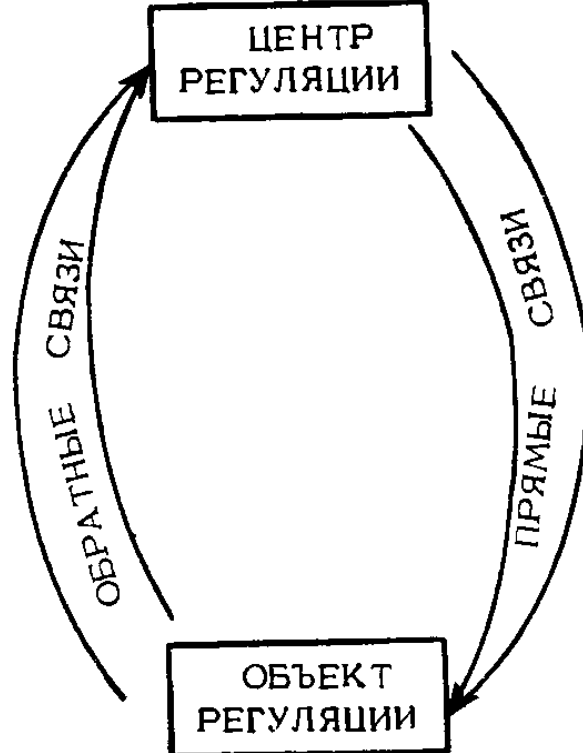


Рис. 1. Простейшая схема саморегуляции.

В соответствии с адаптационно-регуляторной теорией в ходе эволюции наряду со старением возник и процесс витаукта (от лат. *vita* — жизнь, *auctum* — увеличивать), стабилизирующий жизнедеятельность организма, повышающий его адаптационные возможности.

Жизнь не была занесена на Землю из других миров. Она возникла благодаря существованию определенных условий, благодаря длительной, в течение нескольких миллиардов лет эволюции живых систем. Эти первичные живые структуры, протобиополимеры, прото клетки, развивались на основе системной организации, формирования механизмов саморегуляции с простейшими путями прямых и обратных связей.

Старение возникло вместе с появлением первичных живых систем. Оно как процесс разрушительный было результатом внутренней ненадежности первичных проявлений жизни и неизбежного повреждающего действия окружающей среды. Именно это первичное старение и приводило к нестабильности возникших живых систем, к незначительной продолжительности их индивидуальной жизни. Его проявлением были процессы распада макромолекул, нарушение мембран прото клеток, наступающие под влиянием множества физических и химических факторов. И при этом живые системы прогрессировали, становясь все более и более надежными. Это стало возможным благодаря тому, что на основе механизмов саморегуляции возник другой процесс, направленный на стабилизацию жизнеспособности организма, повышению ее надежности, долгосрочности существования — процесс витаукта. Очевидно, первичными его проявлениями были: механизмы увеличения прочности макромолекул; стабилизация клеточных мембран; избирательный, а затем активный транспорт веществ; восстановление нарушенных звеньев обмена и др. Решающее значение имело возникновение клеточного деления, во многом устраняющего возрастные нарушения, которое стало основой эволюции, фундаментальным механизмом соотношения наследственности и изменчивости.

Итак, старение не возникло на определенном этапе эволюции как адаптивный механизм, ликвидирующий индивидуум во имя популяции, вида, всего живого. Старение и витаукт возникли вместе с формированием живого и присущи сейчас всему живому.

По мере эволюции усложнялись клеточные структуры, возникали многоклеточные организмы, устанавливались более совершенные механизмы саморегуляции и, наконец, возникли механизмы нейрогуморального контроля.

Вместе со сдвигами в биологической организации изменялись и конкретные механизмы старения и витаукта. На чисто клеточные механизмы накладывались общеорганизменные. Особое значение в механизме старения имеют сдвиги в двух контурах саморегуляции: на клеточном уровне — генорегуляторном, на уровне целостного организма — нейрогуморальном. Под влиянием различных факторов наступают возрастные изменения регулирования генома, считывания генетической информации, синтеза различных белков. Изменение соотношения синтеза различных белков приводит к нарушению деятельности клеток и, в конечном итоге, к их гибели. Развитие этих сдвигов в нервных, эндокринных клетках приводит к изменению нейрогуморальной регуляции. В результате этого изменяются адаптационные возможности организма, психика, поведение, эмоции, двигательная активность, работоспособность, репродуктивная способность и др. Ослабление нервного контроля, связанное со сдвигами в нейронном транспорте веществ, в обмене медиаторов и рецепции к ним, приводит к снижению надежности регуляции гомеостазиса, нарушению интегративной деятельности мозга и функции эндокринных желез, к изменению трофики клеток и тканей.

Благодаря эволюции генорегуляторного механизма возникали различные типы считывания генетической информации, появились нервные, секреторные, мышечные, иммунокомпетентные и другие клетки. Особенности их надклеточного контроля, отличия в работе различных генов генорегуляторной системы привели к тому, что старение клеток, обладающих различной функцией, отдельных органов имеет общие механизмы и существенно отличается.

Важнейшее звено в системе саморегуляции — обратные связи. Они информируют центр регуляции об изменении состояния объекта регуляции. Благодаря обратным связям в ходе старения мобилизуются процессы витаукта. Одни из них закрепляются в эволюции и передаются по наследству — так называемые

генотипические проявления витаукта. Другие мобилизуются в ходе жизнедеятельности — так называемые фенотипические проявления витаукта. Вместе с тем старение приводит к нарушению передачи информации и на этапе обратной связи. При этом нередко возникает «дезинформация» системы о состоянии объектов регуляции. Все эти сдвиги в различных звеньях приводят к тому, что живая система все в большей мере теряет способность к саморегуляции и в ней нарастает энтропия — мера неупорядоченности живой системы. Это снижение диапазона саморегуляции и становится причиной ограничения приспособительных возможностей системы.

Существуют два важных свойства животного организма, формирующиеся в эволюции, — способность к приспособлению, адаптации и способность длительно сохранять высокий уровень адаптации, жизнедеятельности организма. Процесс витаукта и обеспечивает это второе качество. Между этими свойствами могут быть и противоречия. Многие долгоживущие виды, к примеру древние ящеры, из-за косности наследственности вымирали, так как не могли приспособиться к изменяющейся среде, не выдержали давления естественного отбора. У многих короткоживущих видов, в том числе и млекопитающих (мыши, крысы, хорьки и др.), «цена» адаптации высока. Адаптация происходит на фоне высокой напряженности обмена веществ, большего числа повреждений, более бурного развития старения, некомпенсируемого процессом витаукта. Здесь адаптация к среде будет сочетаться с низкой продолжительностью жизни. В понятие «адаптация к среде» следует вкладывать и репродуктивную способность.

Итак, все до сих пор существующие теории связывали продолжительность жизни со скоростью, темпом разрушения организма, его старением. Однако есть и другая сторона жизни — механизмы поддержания надежности организма, способность к восстановлению, к компенсации возникших нарушений. Она определяется процессом витаукта.

Многие короткоживущие животные в определенном возрасте могут быть не менее устойчивы к действию повреждающих факторов (токсические вещества, ионизирующее облучение, кислородное голодание), чем долгоживущие. Однако у короткоживущих ограничена

способность длительно сохранять эту устойчивость, поддерживать высокий уровень адаптации. Это может происходить как в связи с более выраженным действием повреждающих факторов, так и с меньшей временной надежностью живых систем. Например, возрастные нарушения генетического аппарата зависят от интенсивности повреждающих факторов и от «мощности» систем его ремонта; степень повреждения многих клеток зависит как от накопления свободных радикалов, так и от надежности системы антиоксидантов.

Витаукт — не просто восстановление повреждений, возникших в процессе старения, не просто антистарение. Скорее во многом старение является антивитауктом, разрушающим, расшатывающим механизмы исходной жизнеспособности организма.

Не только в историческом, но и в индивидуальном развитии, не только в филогенезе, но и в онтогенезе, на самых ранних этапах становления организма, начиная с зиготы, возникает разрушительный процесс — старение. Это и неизбежное повреждение ДНК, распад белков, нарушение мембран, гибель части клеток, действие свободных радикалов, токсических веществ, кислородного голодания и др. Так как на этом этапе благодаря механизмам саморегуляции надежен процесс витаукта, вся система развивается, совершенствуется, растут ее адаптационные возможности. Итак, неверно искать возрастной период, с которого начинается старение. Оно возникает вместе с появлением оплодотворенной клетки. Следует рассматривать разные уровни старения — молекулярный, клеточный, системный, организменный. На определенном этапе старение в ряде клеточных структур благодаря механизмам витаукта еще не приводит к старению всего организма в целом. В конечном итоге в определенном возрасте (прекращение роста, завершение онтогенеза) начинают прогрессировать проявления старения всего организма со всеми для него последствиями.

Вот почему важен поиск возрастного периода, когда нарушения, деградация развиваются особенно бурно. Парастание старения приводит к ограничению адаптационных возможностей отдельных клеток, систем, всего организма в целом, и это становится основой снижения надежности организма, нарушения регуляции внутренней среды организма, развития возрастной патологии.

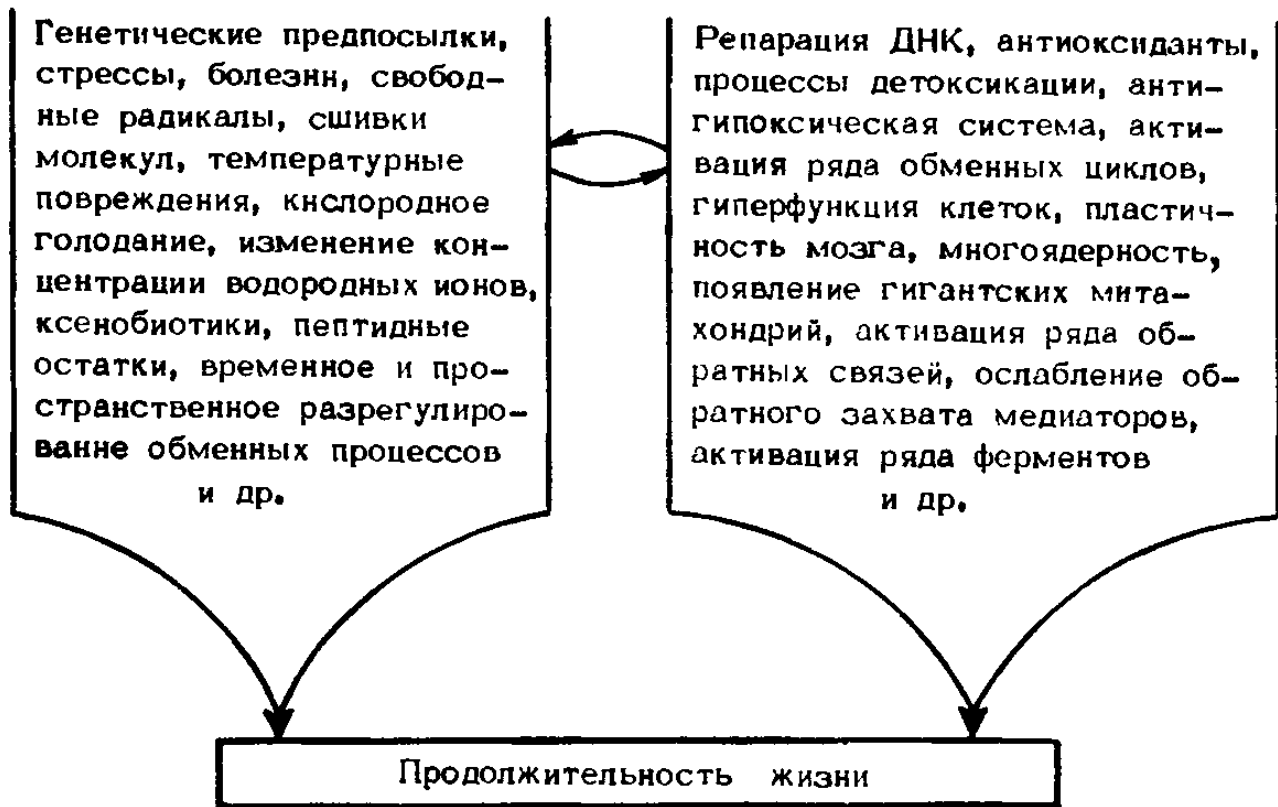


Рис. 2. Схема процессов старения и витаукта, определяющих продолжительность жизни.

Индивидуальные особенности развития старения и витаукта и определяют во многом развитие той или иной патологии. Таким образом, возрастное развитие — внутренне противоречивый процесс, который определяется соотношением старения и витаукта (рис. 2). Между этими двумя процессами существуют регуляторные связи, и многие проявления старения активируют механизмы витаукта. Все это определяет тактику и стратегию средств продления жизни — замедления темпа старения, активации процессов витаукта.

Разграничить адаптационные, приспособительные факторы от повреждающих, разрушающих бывает нелегко. Приспособительное в определенной ситуации может стать разрушительным. Это очень важно, ибо в поисках средств пролонгирования жизни, активируя какое-либо звено, мы можем не оптимизировать, а усугубить состояние всей системы.

Существует две традиционные точки зрения на причины развития старения.

1. Старение — генетически запрограммированный процесс, результат закономерного, последовательного развертывания программы, заложенной в генетическом аппарате. В этом случае действие факторов внешней и внутренней среды может только повлиять, и то не

в значительной степени, на темп старения. Здесь старение выступает как приобретенное приспособительное свойство уничтожать организм, выводить его «из игры».

2. Старение — результат разрушения организма как следствие неизбежного повреждающего действия сдвигов, возникающих в ходе самой жизни — стохастический, вероятностный процесс.

В соответствии с адаптационно-регуляторной теорией старение генетически не запрограммировано, но генетически детерминировано, предопределено особенностями биологической организации его жизнедеятельности, свойствами организма. Иными словами, генетически запрограммированы многие свойства организма, и уже от них зависит темп старения, продолжительность жизни. Можно представить себе следующую схему стохастически детерминированного развития старения: генетическая программа → особенности организации живой системы → темп и последовательность развития старения. Мышь стареет в десятки раз быстрее человека не потому, что по-разному запрограммировано старение, а потому, что столь различны многие биологические особенности: надежность работы структур, разрушаемость, выраженность действия стохастических, повреждающих факторов. Итак, старение — стохастический процесс, течение которого зависит от генетических (видовых) особенностей организма. Подобное утверждение делает в принципе перспективной разработку средств влияния на течение старения, на продолжительность жизни. Стохастический характер старения в организме с предопределенной биологической организацией делает закономерным темп его течения. К старению полностью применимо известное положение Ф. Энгельса: «В природе, где также как будто господствует случайность, мы давно уже установили в каждой отдельной области внутреннюю необходимость и закономерность, которые пробивают себе дорогу в рамках этой случайности» (К. Маркс, Ф. Энгельс. Соч. Т. 21. С. 174). В эволюции генетически закрепляется не старение, а многие механизмы витаукта, способствуя значительной продолжительности жизни многих видов животных.

Современная геронтология в большей мере знает «как» развивается старение, чем «почему». Вместе с тем это очень важно для разработки средств контроля

над старением, ибо важнее и, очевидно, легче предупредить, чем повернуть вспять. Старение — многопричинный процесс, вызываемый целым рядом факторов. Среди них — генетически предопределенные особенности обмена веществ, стрессы, болезни, свободные радикалы, накопление продуктов распада белков, перекиси липидов, ксенобиотики (чужеродные вещества), изменение концентрации водородных ионов, температурные повреждения, кислородное голодание, разрыв лизосом с высокой активностью действия некоторых ферментов, накопление ряда других продуктов жизнедеятельности организма и др. Эта многопричинность старения делает понятным, почему воздействием на одно какое-либо звено в механизме старения нельзя существенно увеличить сроки жизни. Поэтому наиболее выраженное замедление темпа старения, увеличение продолжительности жизни дают средства, изменяющие состояние живой системы в целом.

Старение — процесс многоочаговый. Он возникает в разных структурах клетки — в ядре, мембранах, митохондриях и др.; в разных типах клеток — нервных, секреторных, иммунных, печеночных и др. В каждой клетке, как и в системах организма, наряду с разрушительными изменениями происходят приспособительные сдвиги, процессы витаукта. Существуют отличия в старении различных типов клеток. Они в значительной мере определяются спецификой функции клеток, которая зависит от особенностей биохимических процессов в них. Под влиянием повреждающих, стохастических факторов находятся различные мишени в клетках. Причем в одних участках клетки большое значение имеет повреждающее действие свободных радикалов, в других — водородных ионов, в третьих — кислородное голодание и др., а в целом это сливается в единый процесс — старение.

Снижение надежности механизмов регуляции, снижение адаптационных возможностей организма при старении создают основу для развития возрастной патологии. В зависимости от выраженности нарушений в том или ином звене системы развивается артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца или мозга, рак или диабет.

Существует интересный парадокс: то, что кажется понятным каждому, бывает очень трудно научно определить. Это полностью относится и к определению старения. Дело в том, что старение требует понимания сути явления, разграничения его от других процессов в природе. Вот почему существующие определения старения должны рассматриваться как «рабочие», соответствующие уровню наших знаний на современном этапе.

Старение — разрушительный процесс, который развивается из-за нарастающего с возрастом повреждения организма внешними и внутренними факторами. Он ведет к недостаточности физиологических функций, гибели клеток, ограничению приспособительных возможностей организма, снижению его надежности, развитию возрастной патологии, увеличению вероятности смерти. Конкретные проявления старения, его темп и направленность обусловлены генетически predeterminedными особенностями биологической организации организма.

Следует строго разграничивать старение и старость, биологический процесс и возрастной период, причину и следствие.

Старость — это неизбежно наступающий заключительный период индивидуального развития. Исследователи уже давно пытались определить тот возраст, когда наступает период старости. Вместе с увеличением продолжительности жизни человека передвигались и сроки, определяющие, по мнению ученых, начало старости. Сейчас принята такая возрастная классификация: человека в возрасте 60—74 лет следует считать пожилым, с 75 лет — старым, с 90 лет — долгожителем.

Разграничение отдельных возрастных периодов очень условно. «Никаких точных календарных дат наступления старости не существует, — пишет акад. И. В. Давыдовский, — утренние и вечерние сумерки в календаре природы тоже нельзя назвать ни наступившим днем, ни наступившей ночью; это лишь их становление... старость, как и наступившая ночь, бывает ранней и поздней, с тем, правда, отличием, что календари старости еще менее точны в астрономическом отношении» (И. В. Давыдовский. Геронтология. М., 1966. С. 81).

Мы существуем во времени, а время существует вне нас. Общая теория относительности А. Эйнштейна убедительно доказывает положение о связи материи с формами ее существования — временем, пространством, движением. Можно говорить о биологическом времени как выражении того, что биологические процессы могут иметь различный отсчет изменений в течение объективно существующего времени.

У Павла Антокольского есть такие строки:

Прошло вчера. Проходит завтра.
Мне представляется порой,
Что время — главный мой соавтор,
Что время — главный мой герой.

(П. Антокольский. Избранное.
М., 1966. Т. 2. С. 112).

Уже давно разделяются понятия — календарный и биологический возраст. Уже давно исследователи пришли к выводу, что календарный возраст не характеризует истинное состояние организма. Кое-кто перегоняет по темпу возрастных изменений общую группу своих однолеток, кое-кто явно отстает. Отсчет темпа возрастных изменений, прогноз предстоящих событий следует делать, учитывая не календарный, а биологический возраст человека.

Календарный возраст определяется астрономическим временем, прошедшим со дня рождения. Биологический возраст — это мера изменения во времени биологических возможностей, жизнеспособности организма, мера предстоящей жизни. Проблема биологического возраста далека от своего разрешения. Она серьезно поставлена только в последнее десятилетие. Медицина сейчас, к сожалению, занимается в основном больными, а не здоровыми людьми. Вместе с тем еще И. П. Павлов указывал, что медицина будущего — это профилактическая медицина. Современный врач, а еще вернее врач будущего, должен уметь оценить, определить меру здоровья человека, его биологические возможности, степень надежности систем его организма. Если биологический возраст значительно отстает от календарного, — очевидно, перед нами потенциальный долгожитель. Если же биологический возраст значительно опережает календарный, то старение развивается преждевременно.

Сейчас существует ряд методов определения биологического возраста. Разработанные В. П. Войтенко подходы позволяют установить не только биологический возраст организма, но и его отдельных систем. Это очень важно для прогнозирования изменения здоровья человека, возможности развития возрастной патологии. В результате весьма трудоемкого исследования была отобрана небольшая батарея тестов, которая наиболее информативно характеризует некоторые функции организма в состоянии покоя, а также при нагрузках, выявляющих адаптационные возможности организма. Однако неизвестно, в какой мере определенный современными методами биологический возраст коррелирует с индивидуальной продолжительностью жизни. И все же такие показатели существуют. Чем выше у животных антиоксидантная функция печени, устойчивость к кислородному голоданию, тем больше их продолжительность жизни. Кроме того, биологический возраст различных систем организма (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой) может быть неодинаков, и это создает сложности в определении биологического возраста всего организма в целом.

Не надо быть специалистом-геронтологом, чтобы по внешнему виду человека отличить юношу от старика, с точностью 5—10 лет определить возраст человека. Несколько глубоких морщин, дряблая кожа, опущенные уголки рта, убеленные сединой виски — достаточно объективная «печать» возраста. Вместе с тем, если не показывая человека, дать врачам данные специальных исследований: артериальное давление, частоту сердечных сокращений, уровень сахара крови, электрокардиограмму, электроэнцефалограмму, данные анализа желудочного сока, желчеотделения и т. д., то ошибка будет значительно большей. В чем же дело? Над этим парадоксом задумывался еще, очевидно, Демокрит. Он писал: «Старость есть повреждение всего тела при полной неповрежденности всех его частей. Оно имеет все и не имеет всего». Это кажущееся противоречие несет глубокий биологический смысл, раскрывающийся с позиции адаптационно-регуляторной теории старения.

Внешний вид человека — морщинистость и эластичность его кожи, седые волосы, подкожные жировые отложения, изменения в осанке и т. д. — определенные проявления структурных сдвигов в некоторых тканях.

Иными словами, оценивая возраст человека по внешнему виду, мы как бы опираемся на общие, макроскопические, структурные изменения. Подобные изменения происходят и во внутренних органах. Патологоанатом по внешнему виду сердца, мышцы, мозга может определить примерный возраст погибшего.

Однако, несмотря на структурные изменения при старении, благодаря процессам регулирования возникают процессы витаукта. Они противодействуют угасанию обмена и функций, содействуют их сохранению или противостоят резкому изменению. Вот почему на определенном этапе старения может сохраняться еще оптимальный уровень деятельности ряда систем.

Каждая биологическая система имеет свой запас прочности, свои потенциальные возможности. Биологические возможности системы — не неизменный запас, фонд, истощаемый в процессе жизнедеятельности, а подвижный механизм, самосовершенствующийся в ходе жизни.

Известный американский физиолог В. Кэннон предложил термин «гомеостазис». Гомеостазис — относительное динамическое постоянство внутренней среды и некоторых физиологических функций организма. Сохранение гомеостазиса очень важно, ибо его грубое нарушение несовместимо с жизнью. Вся наша жизнь представляет собой бесконечную цепь потрясений внутренней среды организма, постоянных нарушений гомеостазиса. Артериальное давление, сахар крови, ионные соотношения и т. д. изменяются при каждой физической нагрузке, эмоциональной встряске. В ходе этих потрясений мобилизуются, совершенствуются адаптационно-регуляторные механизмы, способствующие сохранению гомеостазиса.

Итак, постоянные нарушения внутренней среды организма способствуют сохранению ее гомеостазиса в течение длительной жизни. Если создать такие условия жизни, при которых ничто не вызывает существенных сдвигов внутренней среды, то организм этот окажется совершенно безоружным при встрече с окружающей средой и вскоре погибнет.

Старение — процесс длительно развивающийся во времени. Вот почему для его характеристики целесообразно использовать понятие о гомеорезисе — траектории изменения состояния системы во времени. Со-

временного биолога уже не может удовлетворить объяснение причин сохранения в данный момент относительного постоянства внутренней среды организма. Развитие гомеорезиса — результат возрастных изменений в системах саморегуляции.

Оценивая гомеорезис организма, следует иметь в виду два важных обстоятельства.

1. Один и тот же уровень обмена и функции имеет в разные возрастные периоды неодинаковое внутреннее обеспечение. Так, артериальное давление у старых и молодых людей существенно не различается. Однако у молодых людей оно поддерживается за счет увеличения работы сердца, а у старых — за счет высокого тонуса сосудов. Мембранный потенциал клеток у взрослых и старых животных одинаков. Однако он поддерживается в разные возрастные периоды за счет неодинаковых соотношений ионов калия, натрия, хлора.

2. Исходный уровень ряда функций в разные возрастные периоды на кривой гомеорезиса несущественно различается. Однако снижаются адаптационно-регуляторные возможности, надежность организма. Эти изменения носят этапный характер. На первом этапе «максимального напряжения» благодаря мобилизации процессов витаукта, приспособительных возможностей организма сохраняется оптимальный диапазон изменения обмена и функции, несмотря на прогрессирование старения; на втором этапе «снижения надежности», несмотря на процессы витаукта, снижаются приспособительные возможности организма при сохранении базального уровня обмена и функции и, наконец, на третьем этапе изменяется базальный уровень обмена и функции (рис. 3). Следовательно, при старении снижается сначала способность адаптироваться к значительным нагрузкам и в конце концов изменяется уровень обмена и функции даже в покое. Если использовать функциональные нагрузки, то отчетливо выявляются возрастные различия в уровне деятельности организма. В эксперименте прямо удастся доказать, что сильные раздражения, переносимые взрослыми животными, вызывают грубые, необратимые нарушения у старых.

Если гомеостазис — стабилизированное состояние, то гомеорезис — стабилизированный поток. Гомеорезис, являясь своеобразным «биологическим паспортом» че-

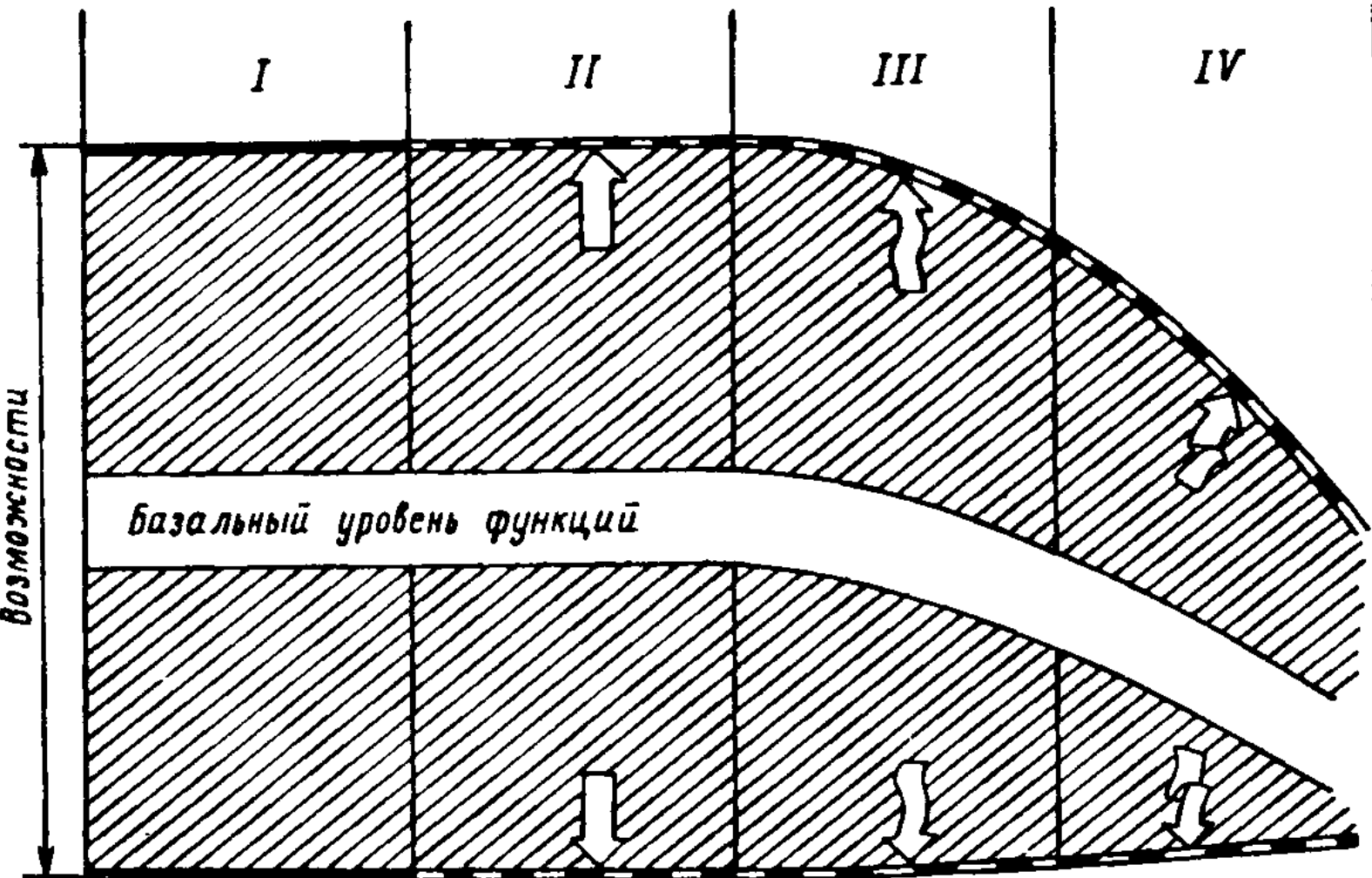


Рис. 3. Схема снижения потенциальных возможностей системы и базального уровня ее функций.

I—IV — условные возрастные периоды.

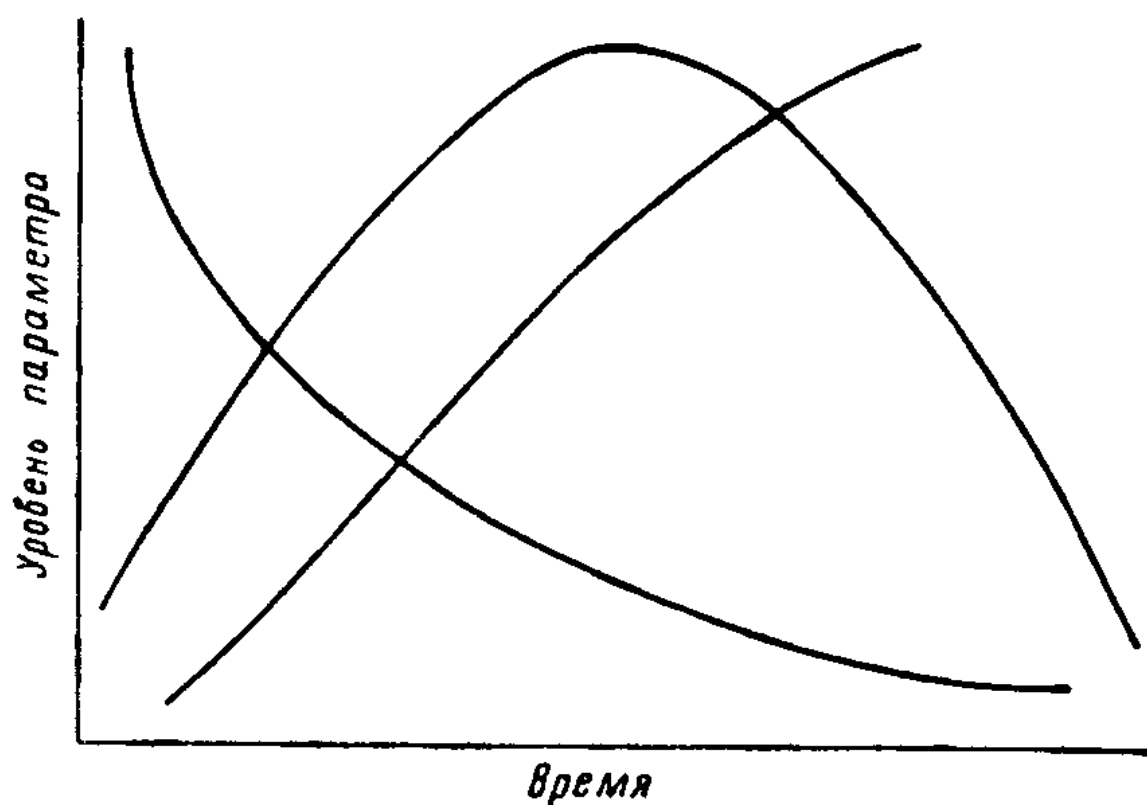


Рис. 4. Динамика возрастных изменений в ходе энтагенеза.

ловека, наиболее полно и объективно характеризует его биологический возраст. Со временем для каждого человека в любом возрасте будет выписываться гомеорезис прошлого, который позволит прогнозировать будущее и принимать меры.

Все возрастные сдвиги показателей обмена и функции относятся к одному из трех типов изменений: 1) прогрессивно снижающихся с возрастом; 2) существенно не изменяющихся к старости; 3) прогрессивно возрастающих (рис. 4). Есть еще параметры, претерпевающие фазные изменения.

К первому типу следует отнести сократительную способность сердца, функцию пищеварительных желез, гормонообразование в щитовидной, половых и некоторых других железах внутренней секреции, работоспособность многих нервных центров, остроту зрения и слуха, падение активности ферментов.

Ко второму типу — уровень сахара крови, показатели кислотно-щелочного равновесия, мембранный потенциал клеток, работоспособность отдельных скелетных мышц, активность некоторых ферментов, морфологический состав крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и др.

К третьему типу — синтез некоторых гормонов в гипофизе, чувствительность многих клеток и тканей к гуморальным, химическим факторам, активность ряда ферментов, содержание в клетке определенных ионов, содержание в крови таких веществ, как холестерин, лецитин и др. Все это, конечно, не исчерпывает особенностей типов изменения отдельных признаков при старении. Возможны и волнообразные изменения.

Для развития старения характерны гетерохронность, гетеротопность, гетерокинетичность, гетерокатетфтенность. Гетерохронность (от греч. «гетеро» — различный, «хронос» — время) — различие во времени наступления старения отдельных тканей, органов, систем. Примеры: атрофия вилочковой железы у человека начинается в возрасте 13—15 лет, половых желез — в климактерическом периоде (48—52 лет у женщин), а некоторые функции гипофиза сохраняются на высоком уровне до глубокой старости.

Гетеротопность (от греч. «топос» — место) — неодинаковая выраженность процесса старения в различных

органах и структурах одного и того же органа. Например, старение пучковой зоны коры надпочечника (вырабатывает гормоны — глюкокортикоиды, регулирующие углеводный обмен, превращение белков и углеводов) выражено меньше, чем клубочковой зоны (образует минералокортикоиды, регулирующие обмен неорганических ионов) и сетчатой зоны (образует гормоны, по своему составу и действию близкие к половым). В центральной нервной системе неодинаково выражены возрастные изменения в разных структурах и даже в пределах одной и той же структуры. Так, нейроны в одних извилинах коры головного мозга изменяются более существенно, чем в других.

Гетерокинетичность (от греч. «кинезис» — скорость) — развитие возрастных изменений с различной скоростью. В одних тканях они возникают рано, медленно и относительно плавно прогрессируют; в других развиваются позже, но стремительно. Примеры: в костносуставной системе отдельные признаки старения улавливаются довольно рано. Медленно прогрессируя, они в конце концов приводят к деструкции кости, к так называемому остеопорозу. Сдвиги в ряде структур центральной нервной системы длительно не улавливаются в ходе возрастной эволюции. Однако, возникнув, они могут быстро сказываться на состоянии самых различных систем организма.

Гетерокатефтенность (от греч. «катефтенси» — направление) — разнонаправленность возрастных изменений, связанная, например, с подавлением одних и активизацией других жизненных процессов в стареющем организме.

Следует обратить внимание на то, что скорость развития большинства возрастных изменений значительна не в старости, а в более ранние возрастные периоды. Мы стремительно стареем уже тогда, когда считаем себя молодыми. Так, важные стороны обмена и функции в возрасте 45—55 лет изменяются особенно существенно. Именно в этом возрасте у многих людей наступают серьезные изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и т. д. Это создает предпосылки для развития грубой патологии. Чем раньше будет применяться весь комплекс активных влияний на стареющий организм, тем больше шансов на успех.

А. Моруа писал, что с возрастом в человеке все меньше видится дарованная ему природой красота и все яснее становится приобретенная, порожденная духовностью. Поэтому во второй половине жизни мы уже сами отвечаем за свое лицо. Чем старше человек, тем ощутимее влияние прожитого, тем отчетливее воздействие всего образа жизни.

Индивидуальные особенности старения человека обуславливают возможность различных вариантов проявления старения, разнообразных синдромов старения. Клинико-физиологическое изучение стареющих людей убеждает, что у одних из них наиболее рано и четко выражены сдвиги со стороны сердечно-сосудистой, у других — нервной или других систем. Следует различать несколько синдромов старости: гемодинамический, нейрогенный, респираторный и др. Каждый человек имеет свой «почерк старения», определяющий темп развития старения и некоторые особенности его течения.

Существуют определенные популяционные различия в возрастных нормативах обмена и функции у людей. Экологическая среда, образ жизни накладывают свой отпечаток на характер и темп старения человека. Вот почему нет единых норм для всех людей данной возрастной группы. Например, отмечены различия в возрастных изменениях артериального давления в разных странах, территориях одной и той же страны. Так, в СССР наиболее низкий уровень максимального артериального давления у мужчин и женщин старших возрастных групп — в Абхазии, затем — на Украине и в Молдавии, более высокий — у жителей Белоруссии и Литвы. У пожилых людей Армении и Киргизии артериальное давление ниже, чем у москвичей и ленинградцев. Уровень холестерина в крови у японцев во всех возрастах независимо от пола ниже, чем у европейцев и американцев. Вместе с тем артериальное давление у японцев с возрастом повышается более резко. Все это свидетельствует о том, что возрастные нормы должны сопоставляться с особенностями темпа старения каждой данной популяции. Очевидно, есть и биологически предопределенные, популяционные отличия в продолжительности жизни.

Еще классики отечественной геронтологии И. И. Мечников, А. А. Богомолец, А. В. Нагорный указывали на возможность развития естественного и прежде-

временного старения. При этом под преждевременным понималось раннее по сравнению с людьми данной популяции развитие признаков старения. Споры, возникшие вокруг этих представлений, связаны со сложностью разграничения причин ранних возрастных изменений, в определении их связи с собственно старением или болезнями.

Спорят не только о содержании, но даже и о необходимости выделения понятия о преждевременном старении. И. В. Давыдовский, например, считал, что старость всегда своевременна и говорить о преждевременном старении нет особого смысла. Правильней, по его мнению, различать раннюю и позднюю старость. Это разграничение не изменяет представления о преждевременном старении. Ведь если старость ранняя, то она наступила раньше какого-то времени ее возникновения, т. е. она преждевременна. Важно решение принципиального вопроса: могут ли условия среды, перенесенные заболевания и другие факторы влиять на старение организма, на разные звенья возрастной его эволюции? Да, могут. Могут ускорить, изменить, извратить его течение, и это приведет к иной «развертке», к иному темпу развития процесса — возникновению преждевременного старения. Отказ от понятия о преждевременном старении основывается на представлении о генетической запрограммированности старения. Вместе с тем старение определяется надежностью конструкций организма и степенью действия повреждающих факторов внешней и внутренней среды. Именно подобный подход и подразумевает развитие преждевременного старения.

Отказ от представления о преждевременном старении означает признание полной автономности, независимости процессов старения от всех событий, развивающихся в организме, признание существования в клетке какого-то механизма, не связанного с ее обменом и функцией, определяющего старение. Подобные утверждения не соответствуют современным представлениям о сущности старения. Практически важно на основании изучения биологического возраста выделять синдром преждевременного старения. Определение его позволяет не только строить индивидуальные прогнозы, но и своевременно применять комплекс профилактических мероприятий.

Благодаря индивидуальным различиям возрастная динамика (гомеорезис) может у отдельных людей приобретать различный характер. В соответствии с этим относительно, условно можно выделить, во-первых, ускоренное, преждевременное, акцелерированное старение; во-вторых, замедленное, ретардированное старение. Они отличаются от темпа старения, свойственного всей популяции. Крайнее выражение ускоренного старения — так называемая прогерия, при которой развитие проявлений старения встречается даже у детей. Замедленное, ретардированное старение свойственно, очевидно, долгожителям. В синдром ускоренного, преждевременного старения входят многие признаки — снижение умственной и физической работоспособности, легкая утомляемость, раннее ухудшение памяти, ослабление эмоций, репродуктивной способности, снижение приспособительных возможностей сердечно-сосудистой и других физиологических систем организма, раннее возникновение возрастных предпосылок для развития болезней возрастной патологии в более ранние годы. Эти люди — «поставщики» атеросклероза и ишемической болезни сердца и мозга, артериальной гипертонии, диабета и др. Эти заболевания сами по себе ускоряют старение, ограничивают возможности развития витакта, создавая порочный круг. Ускоренное, преждевременное, старение способствует раннему развитию возрастной патологии, и возникшие болезни ускоряют темп старения человека. Очень важно, что преждевременное старение начинает бурно развиваться у людей в возрасте 45—55 лет, сказываясь на их трудоспособности. Профилактика в широком смысле слова должна строиться на определении биологического возраста, знании развития преждевременного, ускоренного старения. Разработка средств предупреждения преждевременного старения может улучшить «качество» и увеличить «количество» жизни миллионов людей.

Витаукт

Гераклит и Сократ, Аристотель и Гиппократ, Гегель и Кант — почти каждый мыслитель прошлого, задумываясь над сущностью жизни и смерти, закономерно

обращался к вопросу о старении и старости. Предполагалось, что в ходе жизни что-то теряется — изменяется и приводит к старению. У Аристотеля это «прирожденное тепло», у Гиппократов — «природный жар», а с XVIII в. — «жизненная сила», «жизненный запас» (О. Бючли), «творческая энергия» (Е. Пфлюгер) и др. Во всех этих случаях речь идет о каком-то нематериальном начале, концентрирующем в себе основной двигатель жизни.

Неудовлетворенность состоянием наших знаний о сущности старения, определенные мировоззренческие позиции привели и некоторых наших современников к откровенно идеалистическим или вульгарно-механистическим представлениям о развитии старения. Таковы утверждения о связи старения с расходом какого-то начала энтелехии, адаптационной энергии, или же прямые сопоставления старения с изнашиванием различных предметов. Интересно, что многие из авторов этих представлений в своей конкретной творческой деятельности находились на строго научной, объективной, фактической основе. Поднимаясь же до уровня общебиологических обобщений, они принимают необъясненность за необъяснимость, и это нередко ведет к откровенному идеализму, который обезоруживает исследователя, превращая знания в эфемерность, непознанное — в непознаваемое.

Долгое время жизнь и смерть в идеалистической и вульгарно-материалистической философии рассматривались как две категории, отрицающие друг друга. Важное определение их соотношений было дано Ф. Энгельсом в «Диалектике природы»: «Уже и теперь не считают научной ту физиологию, которая не рассматривает смерть как существенный момент жизни..., которая не понимает, что *отрицание* жизни по существу содержится в самой жизни, так что жизнь всегда мыслится в соотношении со своим необходимым результатом, заключающимся в ней постоянно в зародыше, — смертью. Диалектическое понимание жизни именно к этому и сводится. ... Жить значит умирать» (К. Маркс, Ф. Энгельс. Соч. Т. 20. С. 610—611). В этом внутренне противоречивом развитии жизни, характеризующем ее с момента возникновения, и следует искать место процессу старения как неотъемлемой черте индивидуального развития организма, следует рассматри-

вать возрастное развитие как внутренне противоречивый процесс.

Геронтологи совершенно обоснованно ищут механизмы, ограничивающие продолжительность жизни, увеличивающие вероятность смерти. Оправдан и иной подход ко всем этим событиям: каковы механизмы, определяющие длительный (в течение десятков лет), высокий уровень жизнедеятельности организма?

Одно из отличий живого — совершенствование механизмов саморегуляции. Только благодаря этой системе передачи информации и стало возможным сохранение, поддержание жизни. Саморегуляция стала тем фундаментальным механизмом, который определил связь между старением и витауктом, определил и возникновение самого процесса витаукта. Его первые проявления возникли с появлением простейших систем, в которых продукты распада веществ стимулировали процессы их синтеза.

В ходе эволюции сформировались приспособительные, адаптационные возможности организма. Увеличение продолжительности индивидуальной жизни не является внутренним механизмом, «целью» эволюции. Щука, бабочка, мышь и человек, имеющие различную продолжительность жизни, каждый по-своему приспособлен к своей среде, и никто из них не мог бы существовать в иной. Более того, устойчивость этих организмов во взрослом возрасте тоже не коррелирует с их продолжительностью жизни. Оказалось, к примеру, что дозы химических веществ, вызывающих отравление и гибель различных животных, не коррелируют с их продолжительностью жизни. Все это подводит нас к важному выводу — витаукт определяет не выраженность адаптации, а способность организма длительно поддерживать адаптацию. Чем дольше организм способен сохранять высокий уровень приспособления, тем дольше он будет жить.

Существует ряд механизмов, направленных на сохранение жизнеспособности: восстановление; компенсация, когда клетки, органы и системы, не пострадавшие от действия повреждающих факторов, берут на себя функцию поврежденных; репарация, когда происходит «ремонт» отдельных клеточных структур, и др. Все они — частные механизмы процесса витаукта, который и определяет надежность и длительность их

функционирования. До тех пор, пока поддерживается высокий уровень процесса витаукта, живая система сохраняет свои адаптационные возможности. Однако когда старение начинает преобладать над процессами витаукта, когда нарушаются механизмы витаукта, бурно прогрессирует возрастная деградация организма.

Мы выделяем два типа проявлений витаукта — генотипический и фенотипический. Генотипические проявления витаукта генетически запрограммированы, их реализация зависит от передачи наследственной информации.

Существует важная система защиты внутренней среды организма — микросомальное окисление печени. Благодаря ей обезвреживаются многие токсические вещества, попавшие в организм и образовавшиеся в нем. Стабильность этой системы — важный механизм витаукта. Как показала Г. И. Парамонова, исходный уровень активности ферментов этой системы к старости существенно не изменяется. Система микросомального окисления обладает важным свойством: по мере увеличения концентрации токсических веществ активность ее растет, более интенсивно синтезируются составляющие ее ферменты. Как видно на рис. 5, в старости эта способность активироваться в ответ на действие токсических веществ снижается, а значит организм становится более уязвимым к действию многих веществ, способствующих развитию старения.

Важным генотипическим механизмом витаукта является специальная система ремонта, репарации ДНК — молекулы, в которой заключена наследственная информация. В течение жизни молекула ДНК повреждается, в ней появляются разрывы, обрывки и др. В клетке находится группа ферментов, распознающих повреждение молекулы ДНК и устраняющих возникший дефект. Благодаря этому и достигается стабильность ДНК, возможность длительной правильной реализации генетической информации, длительное существование клетки. Оказалось, что с возрастом снижается надежность системы репарации, и это может стать важным механизмом старения.

В ходе жизнедеятельности образуются химически активные обрывки молекул, свободные радикалы. Они повреждают различные структуры клетки. Однако возникла специальная система витаукта — антиоксиданты.

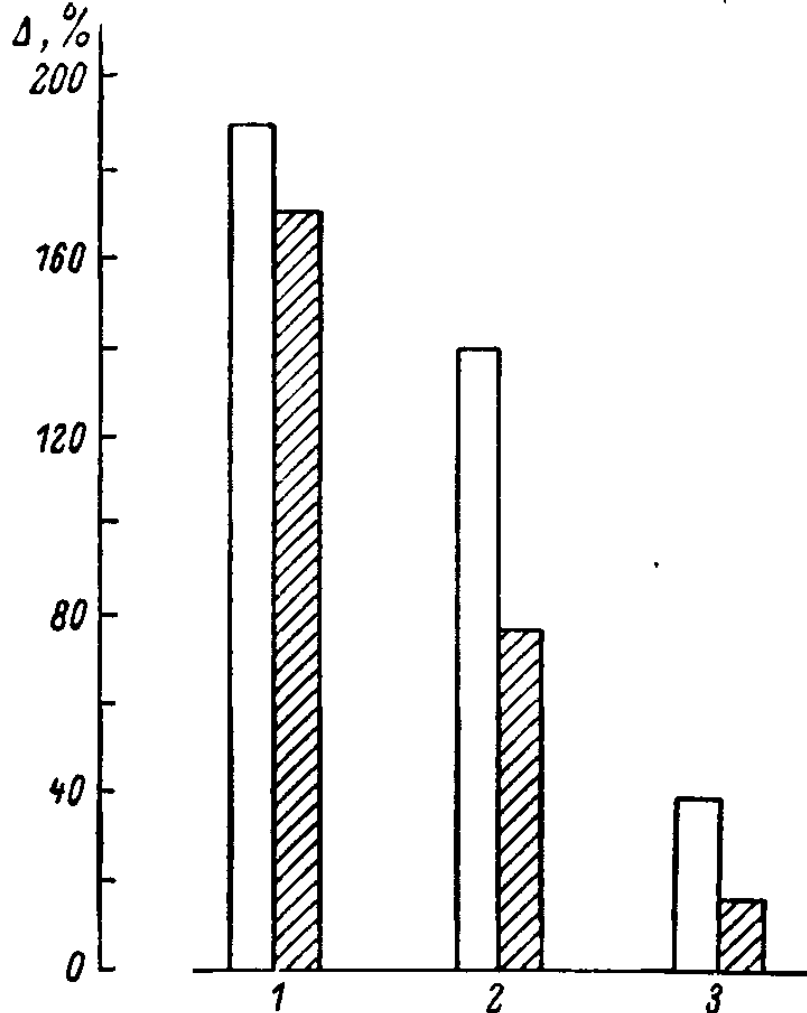


Рис. 5. Индуктивный синтез цитохрома Р-450 (1), аминопириндеметилазы (2) и белка микросом (3) печени крыс при введении фенобарбитала.

Светлые столбики — взрослые животные, заштрихованные — старые.

Среди них много витаминов, аминокислот и других органических соединений. Эти антиоксиданты служат как бы ловушками для свободных радикалов и предохраняют клетки от повреждений. С возрастом надежность антиоксидантной системы снижается, что способствует нарастающему нарушению деятельности организма.

Вся наша жизнь — бесконечная смена состояния кислородного голодания (гипоксия) и покрытия кислородного долга. Следовательно, гипоксия — физиологическое состояние организма. Когда кислородное голодание организма становится длительным и значительным, возникают грубые нарушения в обмене веществ, развивается патология. Организм имеет мощную антигипоксическую систему, которая тренируется в течение жизни. Способность к длительному поддержанию ее надежности — важный механизм витаукта. Система эта связана с усилением легочной вентиляции, работы сердца, кровоснабжения органов, увеличением числа

работающих капилляров, улучшением использования кислорода в клетке и др.

Чрезвычайно широко распространены фенотипические механизмы витаукта, т. е. те, которые мобилизуются в ходе жизнедеятельности. Они были показаны в нашем коллективе на разных уровнях — молекулярном, клеточном, тканевом и др. Основным принцип их мобилизации следующий. В процессе старения начинает страдать какое-то звено в деятельности организма. Благодаря механизмам саморегуляции по обратным связям идет информация с объекта регуляции к центру регуляции, и это включает противодействующие механизмы. Например, в результате молекулярных изменений нарушаются некоторые механизмы генерации энергии в клетке. Из специального клеточного органоида, где протекают эти процессы — митохондрии, идет сигнал в цитоплазму, и здесь активируются резервные пути образования энергии. Количество митохондрий в клетке с возрастом падает, однако нередко растет активность каждой из них, они увеличиваются в размере.

Старение приводит к гибели части клеток. Это начинает сказываться на деятельности органа. Включаются связи, активирующие оставшиеся клетки, и они переходят в режим более интенсивной работы, увеличиваются в размере, гипертрофируются. При старении изменяется работа генетического аппарата, находящегося в ядре клетки, и в ответ на это во многих клетках появляются добавочные ядра. С возрастом появляется складчатость на мембранах ядра клетки и внешней ее мембране. Это увеличивает площадь соприкосновения со средой и компенсирует многие нарушения транспорта через мембрану. В каждом органе (легких, почках, печени и др.) есть «работающие» в данный момент группы клеток, функциональные единицы, и «резервные», включающиеся при напряженной деятельности. При старении уменьшается число «резервных» единиц, за счет чего поддерживается число «рабочих». С возрастом снижаются концентрации ряда физиологически активных веществ в крови, но растет чувствительность тканей к их действию, сохраняя уровень регуляции.

Вместе с тем все эти проявления витаукта не могут компенсировать сдвиги, развивающиеся в процессе ста-

рения, и в конечном итоге нарастают грубые изменения в организме. Приспособительное значение многих проявлений витаукта относительно, более того, в определенных ситуациях могут развиваться проявления параадаптации. Так, например, при старении в сердце активируется резервный энергетический путь — гликолиз, способствующий сохранению работы сердца. Однако в ходе гликолиза образуется и накапливается молочная кислота, что может вести к повреждению сердца, развитию нарушений сердечного ритма.

Итак, продолжительность жизни определяется единством и противоположностью двух процессов — старения и витаукта. Геронтология будущего будет все больше внимания уделять изучению механизмов витаукта.

Старение и эволюция

У настоящего есть прошлое. Однако не все настоящее имеет будущее. В понимании того, что есть и что может быть, решающую роль играет исторический подход, знание эволюции живых систем. Для объяснения эволюции органического мира Чарльз Дарвин создал теорию естественного отбора, которая основывается на положении — выживает наиболее приспособленный. Эти приспособления благодаря мутациям — изменениям в генах и хромосомах — могут передаваться последующим поколениям. В этом проявляется единство изменчивости и наследственности.

Существуют совершенно различные трактовки соотношения эволюции и старения: между эволюцией и старением нет никакой связи; старение возникло в ходе эволюции; старение — побочный продукт эволюции.

В 1882 г. крупнейший австрийский биолог А. Вейсман выдвинул представление, от которого, кстати, потом отказался: старение — это возникший в эволюции приспособительный механизм, способствующий более быстрой смене поколений, а значит и эволюции, закреплению приобретенных признаков. На первый взгляд, при прочих равных условиях скорость эволюции вида должна быть обратно пропорциональна продолжительности жизни, времени наступления репродуктивного периода. И, следовательно, меньшая про-

должительность жизни, более быстрая смена поколений должна способствовать эволюционному процессу.

Однако совершенствование видов в ходе эволюции достигалось как за счет увеличения численности их представителей, большей плодовитости, укорочения сроков жизни, так и за счет повышения их надежности и увеличения продолжительности жизни. Ведь для развертывания всей мощи приспособительных механизмов, возникшей в процессе эволюции, требуется немало времени. Так, для становления важнейших механизмов высшей нервной деятельности человека — этого совершенного механизма адаптации — требуются десятки лет.

Прав В. П. Войтенко, подчеркивая, что надежность механизмов, определяющих продолжительность жизни и плодовитость, может балансироваться на любом уровне, совместимом с выживанием вида.

При анализе связи старения и эволюции, исходя из адаптационно-регуляторной теории, следует иметь в виду два положения.

1. Мы уже подчеркивали, что темп старения, продолжительность жизни определяются всей биологической организацией живой системы. Иными словами, особенности структуры, обмена веществ, функции организма определяют скорость старения. Продолжительность жизни различных животных неодинакова не потому, что у них по-разному запрограммирован процесс старения, а потому, что у них неодинаковы основные биологические свойства организма. Биологические свойства организма, а они связаны с особенностями приспособления к среде, формировались в процессе эволюции. Вот почему старение как бы опосредованно связано с эволюцией. Существует связь между звеньями цепи: эволюция животного мира — видовые особенности организма — старение — продолжительность жизни. Нельзя рассматривать эволюцию видовой продолжительности жизни, индивидуальное развитие вне связи с условиями существования всей популяции, всего вида. Выдающийся советский эволюционист И. И. Шмальгаузен показал, что существует саморегулирующийся механизм эволюции. Преобразование информации в индивидуальном развитии прямыми и обратными связями связано с преобразованием информации в биогеоценозе. Биогеоценоз — это единый природный ком-

плекс, представляющий собой совокупность животных, растений, микроорганизмов с соответствующим участием земной поверхности. Видовые особенности возрастного развития, соотношения старения и витаукта формируются в сложнейших условиях обитания. Приспособление к ним отражается на интенсивности обменных процессов и может по-разному сказаться на продолжительности жизни.

2. Возрастное развитие, как мы утверждаем, определяется не только старением, но и процессом витаукта, направленным на сохранение стабильного уровня жизнедеятельности организма. Многие проявления витаукта генетически запрограммированы, и эволюция, «отбирая» их, влияет на продолжительность жизни. Изменения, происходящие в организме, могут быть переданы по наследству, если они будут реализованы в половых клетках. С этой точки зрения важное значение имеют возрастные изменения нейрогормональной регуляции, оказывающие влияние на состояние половых клеток.

Между механизмами старения и витаукта во всем организме, в его отдельных клетках, включая и половые, существуют сложные регуляторные связи. В конечном итоге сдвиги, возникающие при старении, могут стимулировать развитие процессов витаукта. Следовательно, влияние старения на продолжительность жизни будет определяться, во-первых, разрушительным действием этого процесса; во-вторых, мобилизацией в ходе развития старения процессов витаукта. При стремительном развитии старения не успевают регуляторно включиться, отмобилизоваться процессы витаукта.

В ходе естественного отбора выживают особи, приспособленные к среде. Уровень адаптации короткоживущей крысы к условиям своего существования не меньше, чем у долгоживущего слона. Отличаются они способностью длительно сохранять этот уровень адаптации, т. е. процессами витаукта. Для передачи признаков по наследству необходима определенная длительность репродуктивного периода, плодовитость, продолжительность жизни. Иными словами, в эволюции отбираются организмы не только наиболее приспособленные к данным условиям обитания, но и живущие определенное время, обеспечивающие передачу приспособления по наследству. Естественный отбор влияет

на продолжительность жизни. Эта долгосрочность существования организмов определяется состоянием системы старение—витаукт. Таким образом, старение через механизмы витаукта может влиять на течение эволюционного процесса.

Существует представление о плейотропных механизмах старения. Плейотропность — это влияние одного наследственного фактора на несколько признаков. Один из них может иметь адаптивное, положительное влияние, другой — отрицательное, повреждающее. Важно, что неблагоприятный эффект плейотропности проявляется обычно позже, чем благоприятный.

Среди немногих догм геронтологии, пожалуй, одна из наиболее распространенных заключается в том, что старение является инволюцией, обратным развитием обмена и функции организма. Все, казалось бы, просто и ясно. На первых этапах этагенеза организм развивается от простого к сложному, от древних форм проявлений жизни к более совершенным. На поздних этапах все идет в противоположном направлении — от сложного к простому, от нового, совершенного к более раннему, древнему, грубому. Получается развитие, эволюция и его зеркальное отражение — обратное развитие, инволюция.

Определенное влияние на возникновение этих утверждений оказали философские взгляды Г. Спенсера, неврологическая концепция Х. Джексона, в соответствии с которой и при патологии раньше всего страдают наиболее совершенные, возникшие позже других в эволюции механизмы. Эти взгляды поддерживались тем, что многие исследователи в проявлениях старости находили признаки, свойственные ранним этапам онтогенеза.

Сейчас собран большой материал, убеждающий, что представление о старении как об инволюции фактически не подтверждается, идейно не обосновывается.

Существует закономерная последовательность формирования в эволюции различных уровней центральной нервной системы. На рис. 6 приведены данные о гибели клеток в разных структурах мозга в процессе старения. Здесь нет соответствия: более древнее — более стойкое. Во многих случаях гибель клеток в ряде древних структур мозга выражена в большей мере, чем в более молодых. Даже в одном и том же образовании

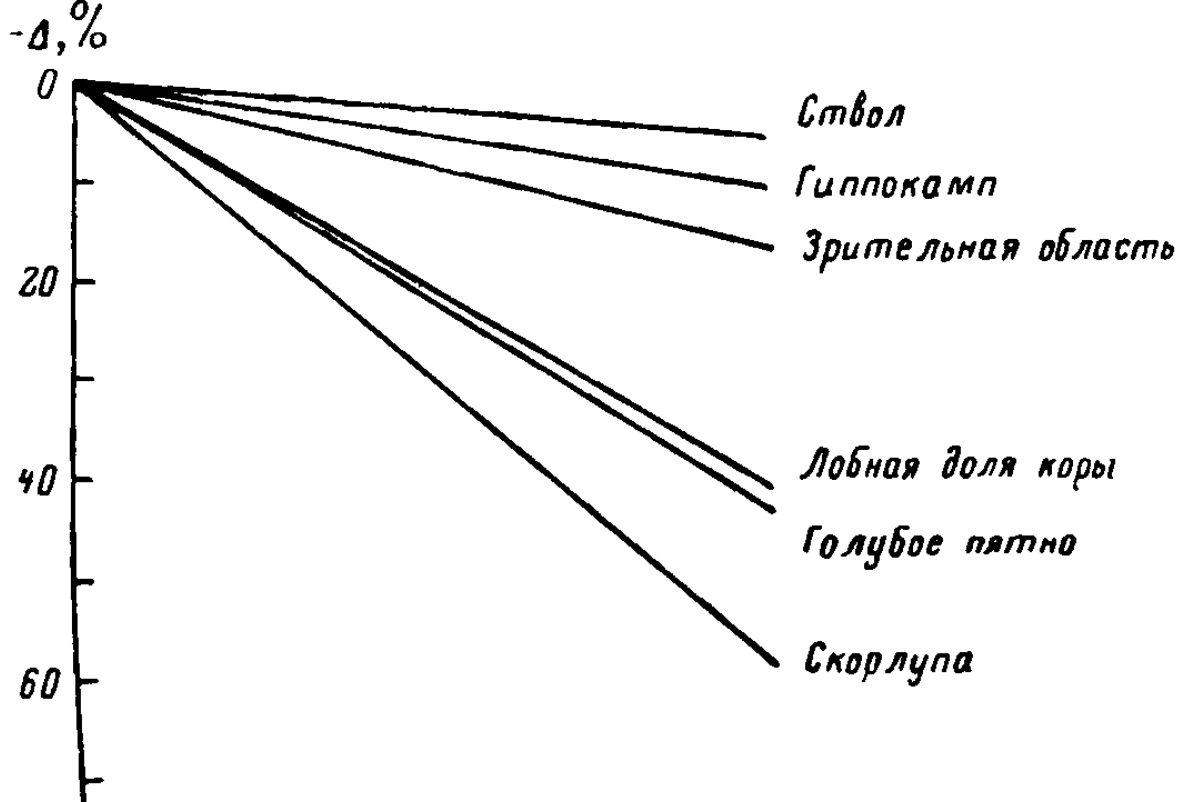


Рис. 6. Схема гибели нервных клеток, неодинаково выраженная в различных структурах мозга.

По оси ординат — % убыли числа нейронов.

мозга, в отдельных его ядрах клетки могут погибать в неодинаковом темпе. Более позднее, совершенное нередко становится и более стойким.

Известно, что мышление, психика человека — одно из самых поздних и совершенных «достижений» природы. Однако очень часто в ходе старения человека возникают существенные, порой грубые изменения деятельности различных систем при полной сохранности высокого уровня психической активности старого человека.

При старении в организме возникают изменения, напоминающие возврат к ранним формам деятельности. Вместе с тем нам удалось показать, что во многих подобных случаях за одинаковыми явлениями скрываются противоположные механизмы. Это вовсе не отрицает проявления древних механизмов регулирования, приспособления в старости. Примеров можно привести много: раннее ослабление функции коры головного мозга, повышение чувствительности клеток к ряду химических веществ и т. д. Однако это не просто возврат к прошлому, а качественно иное состояние, сплав нового и старого, древнего и молодого.

В ходе исторического развития животного мира, т. е. в процессе филогенеза, изменялся и характер

индивидуального развития каждой особи — онтогенез.

Все это, конечно, верно. Однако после завершения онтогенеза будущее определяется уже только процессами старения и витайкта. Жизнь представляет собой единый поток индивидуального развития. Этагенез включает все этапы индивидуального развития — от зарождения до смерти. Старение возникает вместе с возникновением самого организма, вместе с неизбежным разрушением возникших живых систем.

Несколько десятилетий назад зеркало природы — наука — было разбито на мелкие осколки, в каждом по-разному отразился окружающий мир. В результате представители, казалось бы, одной и той же отрасли знания нередко не понимали друг друга. Подобная ситуация возникает в возрастной физиологии, когда один геронтолог не понимает другого, занимающегося ранними этапами онтогенеза, а тот в свою очередь считает, что проблема старения не имеет к нему отношения. Это наносит явный вред всей нашей проблеме в целом, разрывая единый этагенез на несопоставимые, а порой несвязанные этапы. Вот почему теория старения в будущем все больше и больше будет уступать свое место теории этагенеза, возрастного развития.

Филоэтагенетическое направление

Часто возникает вопрос — кому и как разрабатывать геронтологию? Геронтология — наддисциплинарная проблема, поэтому ею должны заниматься как профессионалы геронтологи, чувствующие и знающие все биологические оттенки проблемы, так и специалисты других отраслей знания — молекулярные биологи, физиологи, клиницисты, гигиенисты, математики, физики, демографы и др.

До настоящего времени существовало два подхода к изучению процессов старения — фило- и этагенетический. Филогенез — история развития, эволюция животного мира. Этагенез — возрастное развитие. В наиболее распространенном этагенетическом направлении изучаются обычно возрастные изменения организма данного вида. Излюбленные объекты геронтологов — мыши и крысы, живущие недолго, и, конечно,

человек. В филогенетическом направлении сопоставляются особенности биологической организации животных разных видов и их продолжительность жизни.

Работами нашего коллектива было выдвинуто новое направление, которое мы называли филоэтагенетическим, — изучение особенностей развития старения животных с различной видовой продолжительностью жизни. Старение — процесс, возникший на самых ранних этапах эволюции. Вот почему чрезвычайно важно установить общие закономерности и различия в старении животных с различной видовой продолжительностью жизни. Это может позволить понять, почему одни животные живут часы, дни, а другие — десятки лет и более, понять, как связан процесс старения с особенностями биологической организации животного, понять, как меняется взаимоотношение старения и витаукта у разных видов животных.

Изучение особенностей ранних этапов онтогенеза у животных разных видов было проведено классиками биологии Ч. Дарвиным, Э. Геккелем, И. Мюллером, А. Н. Северцевым и др. Открытые ими закономерности легли в основу эволюционной теории связи фило- и онтогенеза. Вместе с тем особенностями старения животных разных видов систематически никто не занимался. В коллективе Института геронтологии АМН СССР изучались особенности старения животных — мышей, крыс, кроликов, морских свинок, кошек, собак и человека. Сопоставлялись возрастные изменения у взрослых особей и старых, взятых в возрасте 75—85% от их максимальной видовой продолжительности жизни. Участие специалистов разных профилей позволило изучить около 100 метаболических структурных и функциональных показателей. Конечно, все изучаемые нами виды отличаются не только продолжительностью жизни, но и особенностями их биологической организации. Именно это может позволить установить связь в цепи биологические особенности организма — старение — продолжительность жизни. Выполненная работа позволила сделать выводы: 1) существует ряд общих фундаментальных механизмов старения животных разных видов; 2) существует множество количественных и качественных различий в течение старения животных разных видов; 3) существуют группы биологических процессов, стабильных на протяжении всей

жизни и не изменяющихся с возрастом; 4) чем меньше видовая продолжительность жизни, тем большее значение в механизме старения имеют сдвиги в одной какой-либо системе; 5) чем больше видовая продолжительность жизни, тем равномернее изменения, происходящие в разных системах, тем меньше гетерохронность возрастных изменений; 6) чем больше продолжительность жизни, тем больше выражены процессы витаукта; 7) различия в механизмах старения определяют и видовые различия в развитии возрастной патологии; 8) в механизме развития старения имеет значение не только степень, сила действующих повреждающих факторов, но и скорость их изменения; 9) старение — генетически незапрограммированный процесс, результат нарушений, развивающихся в ходе жизнедеятельности организма.

Сопоставление всех изученных изменений при старении различных видов животных позволило выделить четыре группы признаков. Схематически они представлены на рис. 7. Первая группа (она не показана на рисунке) практически не изменяется с возрастом ни у одного из изученных видов животных. Среди них — активность ряда ферментов, содержание холестерина в некоторых органах, биосинтез ряда белков и др. Вторая группа — хронобиологические изменения, выраженные тем больше, чем дольше живет животное. Иными словами, эти сдвиги коррелируют с хронологическим временем. Так, например, структурные изменения при старении в аорте, сердце, костной ткани у человека выражены больше, чем у собак, у собак больше, чем у кроликов, у кроликов больше, чем у крыс. Подобная закономерность выявляется и на примере величины артериального давления, периферического сопротивления сосудов, минутного объема крови, содержания некоторых гормонов в крови, активности ряда ферментов. Возникает, на первый взгляд, парадоксальная ситуация — у долгоживущих видов возрастные изменения выражены больше, чем у короткоживущих. Все становится ясным, если анализировать это, исходя из системного принципа. Старение долгоживущих более гармонично, менее гетерохронно. Отдельные звенья систем саморегуляции изменяются равномерно, и это сохраняет деятельность всей системы. У короткоживущих резче развивается разре-

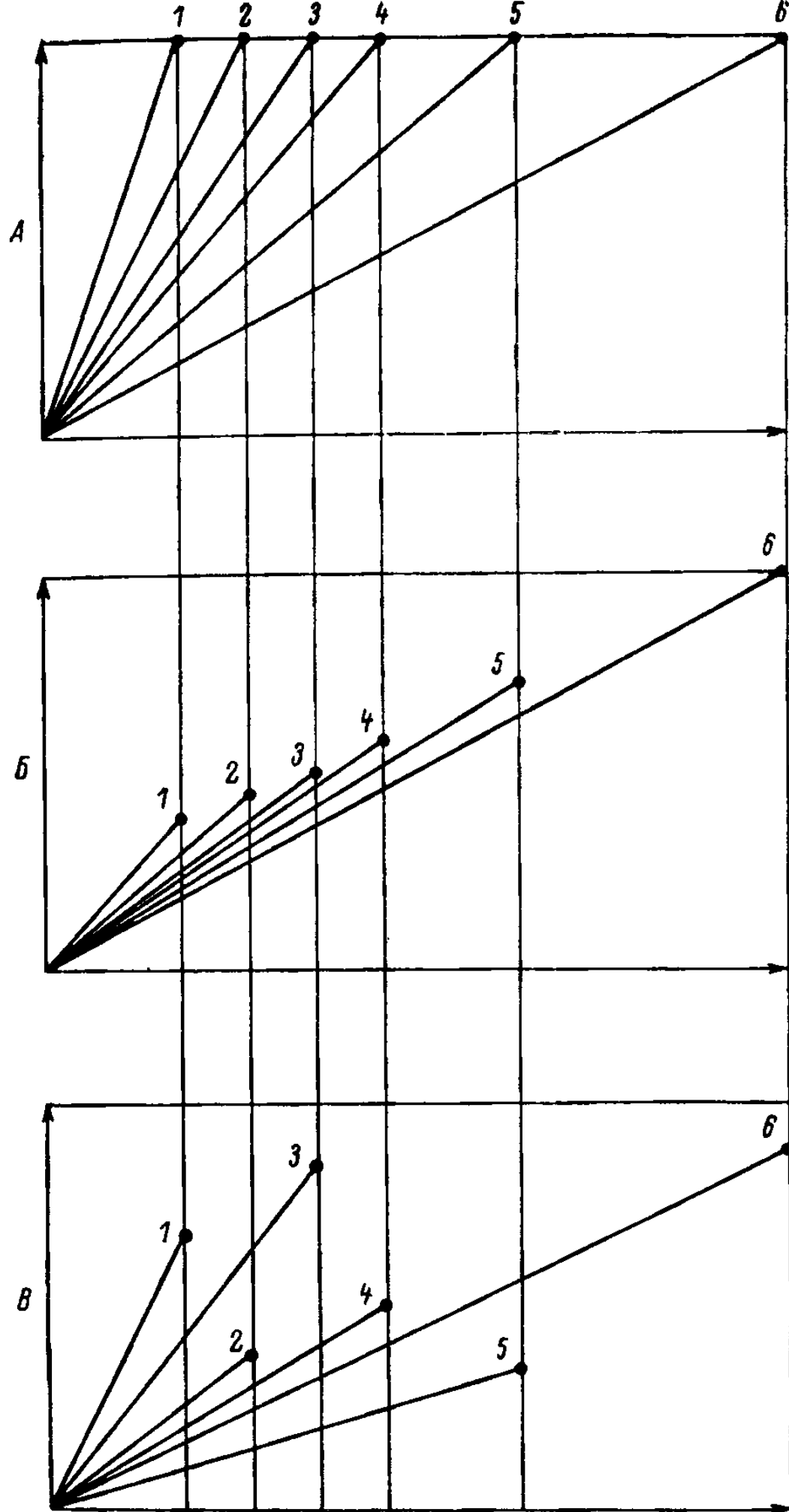


Рис. 7. Схема видовых различий изменения ряда признаков в процессе старения.

А — онтобиологические; Б — хронобиологические; В — видоспецифические. 1 — мыши; 2 — крысы; 3 — морские свинки; 4 — кролики; 5 — собаки; 6 — люди. По оси абсцисс — время жизни животных; по оси ординат — выраженность сдвига к старости.

гулирование систем, ибо на фоне неизменности одних звеньев другие звенья изменяются резко, лимитируя деятельность системы в целом.

К третьей группе относятся признаки, одинаково изменяющиеся к старости у животных с различной видовой продолжительностью жизни. Мы назвали их онтобиологическими. Среди них — сократительная способность сердца, ослабление нервного контроля, сдвиги реактивности клеток и др. Эти признаки коррелируют с темпом старения: у короткоживущих видов скорость их развития больше, чем у долгоживущих.

Обычно геронтологи, характеризуя вклад того или иного механизма в старение организма, оценивают только степень изменения, не фиксируя внимания на скорости сдвига. Фило- и этагенетический анализ позволяет утверждать, что существенное значение имеет скорость развития тех или иных возрастных сдвигов. Давно известно, что реакции клетки зависят не только от силы раздражения — химического, электрического и др., но и от скорости изменения силы во времени. Чем быстрее наступают изменения химизма клеток в процессе старения, тем существеннее нарушения их структуры и функций. Кроме того, при большой скорости развития механизмов старения не успевают должным образом отобилизовываться процессы витаукта, и это также приводит к укорочению продолжительности жизни.

Четвертая группа возрастных изменений была названа нами видоспецифической. К ним относятся признаки, которые встречаются при старении одних видов животных и не бывают у других. Следует указать, что эта очень большая группа отличий, и среди них многие важные проявления старения: изменение соотношения активного и низкоактивного хроматина, соотношение белок-ДНК-активного хроматина; содержание триглицеридов в крови, мозге, мышце; электрические свойства мембран скелетно-мышечных клеток, структурные изменения в надпочечниках, количество глиальных элементов в мозге, накопление пигмента старения — липофусцина и др.

Конечно, чем быстрее протекает процесс старения, тем короче продолжительность жизни. Однако старение животных разных видов — не просто стереотипная история жизни, разворачивающаяся с различной ско-

ростью. На канве основных общих закономерностей возникает своеобразие сюжета, различия в происходящих событиях.

Все проявления старения, описанные нами у животных разных видов, сами по себе — следствие нарастающего во времени действия повреждающих факторов. Мы уже подчеркивали, что старение — многопричинный процесс, в его формировании принимают участие различные факторы. Можно пока еще только предполагать, что различия в особенностях старения животных разных видов связаны с различием скорости, характера действия повреждающих факторов, а они уже определяются биологической организацией животного — его обменом веществ, особенностями функции и др. Иными словами, роль свободных радикалов, концентрации водородных ионов, кислородного голодания и других факторов может быть неодинакова в старении животных разных видов. Темп старения определяется, следовательно, степенью и скоростью действия повреждающих факторов и исходной надежностью живых систем.

Означает ли все это, что механизмы, установленные при изучении старения одного вида животных, не могут быть использованы для объяснения старения других. Подобный вывод был бы неверным. Во-первых, основные причины и фундаментальные механизмы старения животных разных видов сходны. Во-вторых, сдвиги, отличающиеся темпом развития при старении животных разных видов, имеют в основном одинаковый механизм. Более верен следующий вывод: механизмы, раскрытые на одном виде животных, не могут быть полностью перенесены на другие виды.

Выше речь шла о межвидовых общностях и различиях в темпе старения. Это ни в коей мере не переносимо на индивидуальные различия особенностей старения внутри вида, к примеру человека. Все люди стареют одинаково и каждый стареет по-своему.

Надежность механизмов саморегуляции

Биологи долгое время избегали использования технических принципов для объяснения деятельности живых систем, опасаясь упрека в механицизме, техники

долгое время избегали использования биологических принципов для объяснения деятельности машинных систем, боясь упрека в примитивизме. В наши дни кибернетика открыла общие принципы деятельности любых систем и способствовала пониманию их общности и различий.

В технике есть понятие надежности, существует теория надежности. Под надежностью понимается безотказность, долговечность системы, свойство сохранять устойчивую работоспособность в течение определенного времени. Эти критерии важны не только теоретически, но и практически — для оценки состояния живой системы, для характеристики изменения ее во времени, для оценки адаптации в процессе старения. Определение надежности важно не только для того, чтобы оценить текущее состояние, но и для того, чтобы прогнозировать его будущее. Биологический возраст по сути дела определяется степенью надежности организма.

В технике для определения надежности применяют нагрузочные пробы, оценивают работу системы в определенном режиме. Этот же принцип приложим и для оценки надежности живых систем.

Старение в конечном итоге приводит к снижению надежности организма, его отдельных систем и клеток, и это лежит в основе ограничения приспособительных возможностей, развития патологии. Более того, можно утверждать, что надежность организма, системы зависит и от выраженности процессов витаукта, ибо именно они определяют долгосрочную адаптацию.

При старении снижается надежность систем на всех уровнях — молекулярном, клеточном, организменном, и, что очень важно, для ряда этих систем на основании соответствующих математических моделей удастся дать количественную оценку ее изменения. Снижение надежности любой системы выражается в том, что она не может длительно поддерживать оптимальный уровень деятельности, более того, при длительной нагрузке возникают грубые повреждения.

Важным в механизме старения является снижение надежности систем биосинтеза белка во многих клетках. Ведь белок — структурная основа осуществления любой функции, и если снижается надежность системы его синтеза, то это в конечном итоге приводит к сни-

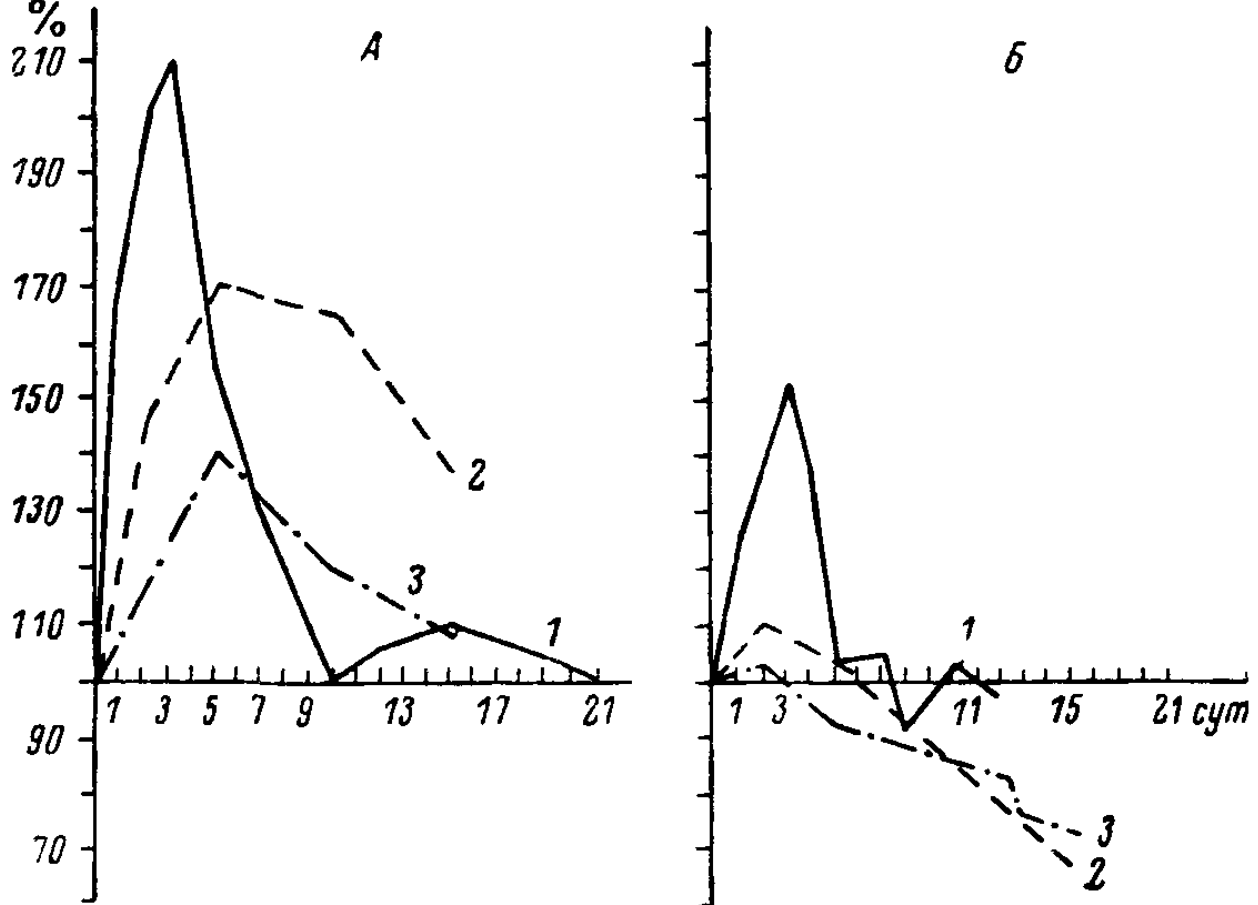


Рис. 8. Влияние введения гормона (3.5 мг/кг гидрокортизона) на «истощение» генетической индукции ферментов в печени взрослых (А) и старых (Б) животных.

1 — тирозинаминотрансфераза; 2 — фруктозо-1,6-дифосфатаза; 3 — глюкозо-6-фосфатаза.

жению работоспособности клетки, органа. Биосинтез белка активируется при продолжительной напряженной деятельности органа. У старых животных активация всей системы биосинтеза белка при усиленной деятельности сердца, печени, почек выражена в меньшей степени, чем у молодых. Это приводит к менее выраженному росту содержания ферментов, сократительных белков, ионных каналов клеток, ведет к недостаточности сердца, к снижению надежности его работы, к ослаблению функции печени, почек.

Существует очень важный приспособительный феномен — генетическая индукция ферментов: чем больше поступает веществ, катализируемых определенным ферментом, тем большее количество его синтезируется. Генетическая индукция вызывается и гормонами (рис. 8). При длительном введении гормона синтез соответствующих ферментов резко нарастает. Однако надежность системы не бесконечна, — несмотря на продолжающееся введение гормона, синтез ферментов ослабляется. На рис. 8 по-

казано, как у старых животных надежность системы синтеза ферментов в печени резко падает, у них значительно быстрее наступает снижение активности ферментов.

Любая живая система на любом уровне жизнедеятельности является саморегулирующейся, и, зная все ее звенья, можно проследить, с каким из них связано снижение надежности всей системы. Так, при раздражении структуры мозга — гипоталамуса — в клетках печени стимулируется синтез белка. При этом включается сложная система, состоящая из многих гормонов, нервных влияний, реакций клеток печени и др. Если стимуляция гипоталамуса проводится повторно в течение ряда дней, то и интенсивность синтеза белка снижается, особенно у старых животных. Специальный анализ позволил выявить в этой сложной системе звено, лимитирующее ее деятельность. Им оказался гипоталамус.

Важный механизм снижения надежности деятельности органов в старости связан с изменением энергетического обеспечения функций. При переходе любого органа — мозга, сердца, почек — от состояния относительного покоя к напряженной деятельности резко возрастает интенсивность энергетических процессов, необходим усиленный синтез АТФ, креатинфосфата. При повышенной нагрузке на сердце в старости более выражено падает работа сердца, не обеспечиваемая энергетическими тратами. Процессы распада АТФ при напряженной деятельности в старости начинают преобладать над их ресинтезом, и это делает систему менее надежной.

Снижение надежности ограничивает возможности организма в старости приспособляться к среде. Именно поэтому снижается способность организма к длительной деятельности, к значительным нагрузкам. Нагрузки, легко выполняемые в молодом возрасте, нередко вызывают в старости грубые нарушения, патологические процессы. Это относится и к мышечной деятельности, и к умственной работе, и к функции отдельных физиологических систем организма. Чрезмерная, недозированная физическая нагрузка может стать у пожилого человека причиной развития сердечной недостаточности. Умственное перенапряжение приводит к длительному снижению работоспособности.

В конечном итоге деятельность любой системы обеспечивает восприятие, передачу, переработку информации. В первой системе — электрическая импульсация, в эндокринной — гормоны, физиологически активные вещества; в системе биосинтеза белка информация обеспечивается считыванием ее с ДНК и передачей с помощью молекул информационной РНК и т. д. Старение и характеризуется снижением надежности процесса передачи, переработки информации в системах саморегуляции.

И вместе с тем надежность систем при старении не является результатом одностороннего изнашивания, истощения, ограничения. Благодаря механизмам вытеснения надежность систем может сохраняться, несмотря на выраженные проявления старения. В этом и сказывается роль процессов саморегуляции, мобилизующих приспособительные механизмы в ответ на сдвиги в отдельных звеньях системы.

Современная клиническая геронтология уже сегодня располагает комплексом методов, которые могут оценить надежность нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, двигательной систем в старости. Это позволяет выявить ранние признаки ускоренного старения, прогнозировать возможность развития той или иной патологии. Количественная оценка изменения надежности при старении, знание лимитирующих ее звеньев важны для разработки средств оптимизации различных систем организма, сохранения их долговечности, увеличения продолжительности жизни.

Итак, снижение надежности саморегуляции — важнейший механизм старения организма.

Утомление и восстановление

Труд — не только средство достижения материальных благ, но и источник высочайшего удовлетворения, наиболее физиологический и гармоничный стимул жизнедеятельности организма. Вот почему переход на пенсию нередко рождает опустошение, приводит к развитию «пенсионной болезни», при которой ослабевает оптимистическое начало и объективно ухудшается состояние здоровья.

Прекращение трудовой деятельности, не компенсируемое двигательной активностью, духовным удовлетворением, усугубляет старение, одряхление организма. Особенно резко ломается привычный стереотип у мужчин, ибо многие женщины сохраняют эмоциональную и физическую нагрузку за счет работы по дому и заботы о семье.

В условиях старения населения — низкой рождаемости и увеличения числа пожилых и старых людей — возрастает социальное, экономическое значение удлинения периода высокой трудоспособности, использования остаточной трудоспособности человека. Разработка геронтологами эффективных средств повышения работоспособности человека может принести в условиях дефицита трудовых резервов колоссальный экономический эффект. Одним из ранних и, пожалуй, субъективно наиболее остро воспринимаемых проявлений старения является снижение работоспособности. Во всяком случае все это ведет к нарастающему конфликту между сниженными возможностями и еще неизмененными желаниями. С возрастом падает физическая и умственная работоспособность. В основе снижения работоспособности лежит развитие более глубокого утомления. Утомление — физиологический процесс, ведущий к снижению работоспособности системы и развивающийся в результате ее длительной деятельности.

Один из выдающихся советских физиологов, мой учитель Г. В. Фольборт, раскрыл важные закономерности развития утомления. И. П. Павлов считал их настолько значимыми, что называл «правилами Фольборта». Фольборт доказал, что при выполнении любой работы протекают два процесса — утомление и восстановление, и уровень работы системы зависит от их взаимоотношения. Во время перерыва в работе протекают стимулированные в период деятельности восстановительные процессы. Важно и то, что восстановительные процессы могут повышать работоспособность выше исходного уровня. Если каждая повторная нагрузка будет выполняться на фоне этого высокого уровня восстановленности, то развивается состояние тренировки, если же будет возникать до достижения исходного уровня восстановленности, то появится состояние хронического истощения. Причем, чем быстрее

протекает утомление, тем стремительнее развивается восстановление.

Эти правила Г. В. Фольборта чрезвычайно важны для построения оптимальных режимов труда и отдыха вообще, у пожилых людей в частности. Они делают понятным, почему при ритмах работы, вызывающих у молодых людей тренировку, у пожилых может возникнуть состояние хронического истощения. Более того, Фольборт показал, что ослабление течения восстановительных процессов играет большую роль в развитии старения. У пожилых людей восстановительные процессы текут медленнее, поэтому и ритм работы должен быть иной. Пожилые люди в медленном ритме могут длительно выполнять работу без видимых признаков утомления. Это и понятно, ибо для всех нервных центров в старости характерно снижение лабильности, способности воспроизводить частые ритмы. Утомление возникает уже тогда, когда мышцы могли бы еще длительно работать, а центры не могут реализовать этой возможности. У пожилых людей при мышечной работе возникает «феномен обрыва» — ритмическая деятельность прерывается паузами, которые позволяют более длительно работать. Это происходит бессознательно и связано с периодическим изменением состояния нервных центров.

При интенсивных нагрузках снижение работоспособности пожилых людей связано также со сдвигами в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, которые не могут обеспечить работающие клетки должным количеством кислорода. У молодых людей количество крови, выбрасываемое сердцем в 1 мин — минутный объем крови, может при мышечной работе возрасти в 5—6 раз. У пожилых людей при резком увеличении работы сердца возникает недостаточность его кровоснабжения, кислородное голодание, и это может стать причиной грубых нарушений — вплоть до инфаркта миокарда. Не успевает за потребностями организма и деятельность дыхательной системы. У пожилых людей быстрее возникает и умственное утомление. В его развитии большое значение имеют как изменения энергетики нервных клеток в старости, так и сдвиги в кровоснабжении мозга.

Деятельность мозга, любого нервного центра обеспечивается взаимодействием множества нервных кле-

ток. Передача информации от одного нейрона к другому осуществляется при участии специальных химических посредников так называемых медиаторов. К ним относятся многие вещества — ацетилхолин, норадреналин, серотонин, дофамин, γ -аминомасляная кислота и др. При старении в отдельных нервных центрах ослабевают процессы синтеза этих веществ, способность нейронов воспринимать их сигналы, и это становится важным молекулярным механизмом более быстрого развития утомления, снижения умственной работоспособности.

Физиологические исследования убеждают в том, что у практически здоровых пожилых людей сохраняется еще довольно высокий уровень работоспособности, который можно и нужно реализовать при соблюдении определенных режимов труда и отдыха. Важнейшее значение имеет снижение темпа, более медленный ритм выполняемой работы, использование большого опыта, высокой квалификации при меньших величинах нагрузок. Очевидно, оптимальная система перехода на пенсию не должна строиться по принципу «все или ничего», сегодня — полная нагрузка, завтра — полная бездеятельность. Это приводит к моральной психологической ущербности, к исчезновению ведущего физиологического стимула жизненных процессов, каким является работа. Необходимо постепенное снижение рабочей нагрузки, адекватное состоянию здоровья человека. Длительная трудоспособность — потребность общества и в еще большей мере потребность человека. Ведь высокий уровень жизнедеятельности организма может поддерживаться, как это ни парадоксально, только за счет утомления в ходе выполняемой работы: без напряженной деятельности, без утомления невозможна стимуляция восстановительных процессов. Все это биологически обосновывает профилактическое использование средства, данного нам эволюцией, — активный двигательный режим, напряженная умственная деятельность.

Знание сущности молекулярных механизмов снижения работоспособности в старости позволяет уже сегодня разрабатывать средства фармакологической профилактики утомления. К ним относятся: периодический прием поливитаминовых комплексов; ряд веществ, прямо действующих на обмен веществ в мозге,

в сердце. Большие надежды исследователей связаны с путями влияния на нейробиохимические процессы, обмен медиаторов. Однако главное все же — рациональный образ жизни.

Долгожители

Вера рождает надежду, а надежда вселяет веру. Многие полагают, что в древности люди жили дольше, чем в настоящее время. Библейские истории рассказывают о героях, живших несколько сот лет.

Мифы и легенды выражали лишь желание человека жить долго. Вера в желаемое, наивный самообман всегда были проявлением человеческого оптимизма. Асклепий (Эскулап) — бог врачевания у древних греков — возвращал людям молодость с помощью крови Медузы Горгоны, убитой Персеем. Согласно библии, Мафусаил жил 969 лет, Адам — 930, Ной — 950. Была еще одна возможность уйти от страха надвигающейся ранней смерти — поверить в бессмертие души, покидающей смертное тело. Эта вера стала одним из источников возникновения религии. Обещание вечности в другом мире еще более обесценивало и без того краткую человеческую жизнь.

Оптимистический настрой всегда пробуждал интерес людей к долгожителям. Один из основоположников геронтологии, немецкий ученый Гуфеланд, автор известной «Макробиотики» полагал, что продолжительность жизни человека должна достигать 200 лет. И И. Мечников, А. А. Богомолец считали реальной цифру 120—130 лет. Чаще всего при оценке возможной продолжительности жизни ссылаются на случаи предельного долголетия, на сведения о количестве людей в возрасте 100 лет и старше. По расчетам Л. А. Гаврилова и Н. С. Гавриловой, видовая продолжительность жизни человека находится в пределах 95 ± 2 лет.

Однако неверным следует считать широко распространенное представление о том, что если бы все люди старели физиологически, если бы болезни, неблагоприятные факторы, отрицательные влияния среды не приводили к преждевременному старению, то они дожили бы до 100—120 лет. Существует диапазон нормальной продолжительности жизни, крайние границы

которого — короткожителю и долгожителю. Люди в возрасте 115—120 лет — это такое же исключение, как и короткожителю. Долгожителю и короткожителю — крайние и индивидуальные выражения видовой продолжительности жизни.

Долгожителю представляют уникальный интерес для науки. Это всегда подчеркивал А. А. Богомолец, организовавший в 1938 г. первую в мире специальную экспедицию для изучения состояния здоровья долгожителей Абхазии. Он считал, что долгожителю — удивительный пример физиологической старости, высоких биологических возможностей человека. Долгожителю есть в районах как с холодным, так и с теплым климатом, как в горах, так и на равнинах. И все-таки распределение долгожителей в различных регионах нашей страны неравномерно.

По переписи населения 1970 г., 16% всех долгожителей страны, в том числе свыше 35% людей старше 100 лет, проживало в союзных автономных республиках Кавказа, хотя общая численность населения Кавказа составляет только 7% населения СССР. В 1970 г. в нашей стране насчитывалось 2 894 008 человек в возрасте 80 лет и старше, среди них — 297 000 долгожителей. Интересно, что если показатели долголетия до 100-летнего возраста у женщин более высоки, чем у мужчин, то среди лиц старше 100 лет в среднем мужчин больше, чем женщин. За последние десятилетия намечается явное снижение числа долгожителей. Однако, как правильно отмечает В. И. Козлов, это уменьшение скорее мнимое и связано с более точной, объективной характеристикой хронологического возраста. Для очень старых людей характерно так называемое «возрастное кокетство» — явное преувеличение количества прожитых лет. Этим во многом объясняются редкие описания случаев сверхдолголетия, свыше 130—140 лет. Следует обратить внимание на интересный факт: далеко не все долгожителю обладают крепким здоровьем, многие из них — люди довольно больные. Среди обследованных долгожителей на Украине только 44%, а в Абхазии — 56% оказались практически здоровыми. Многие долгожителю страдают артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, у них выражен атеросклероз, и вместе с тем они живут долго. Можно полагать, что долголетие характери-

зуется высоким уровнем процессов витайкта, адаптивные механизмы которого обеспечивают длительную жизнь, несмотря на развитие патологии. Кроме того, у долгожителей хронически текущие заболевания реже приводят к возникновению осложнений — инфарктов и инсультов.

Сейчас накопился очень большой фактический материал, убеждающий в том, что у долгожителей многие показатели функции и обмена веществ находятся на уровне 60—70-летних людей. Это относится, в частности, к уровню холестерина, фосфолипидов, ряда белков, активности некоторых ферментов, содержанию ряда гормонов в крови. Эта закономерность свойственна и уровню систолического и диастолического давления, работе сердца, состоянию свертывающей системы крови и др. Интересны данные Института геронтологии АМН СССР, показавшие, что функции, определяющие физическое состояние долгожителей, снижаются раньше, чем функции психические. Это еще раз подтверждает положение о роли функций мозга, психики в развитии старения, долголетия человека.

Убедительны данные Н. Б. Маньковского и сотр.: у долгожителей на высоком уровне сохраняются многие параметры деятельности мозга, его электрическая активность, двигательные реакции, психика. Долгожители отличаются более низким биологическим возрастом.

Все это свойственно многим, однако далеко не всем долгожителям. Важное обстоятельство — характер изменения обмена и функций, соотношение отдельных их показателей неодинаково у всех долгожителей. Отсюда важный вывод — нет одного, общего для всего человечества биологического пути к достижению долголетия, а существуют различные функциональные типы долгожительства, обусловленные различным характером соотношения старения и витайкта.

В проблеме долголетия один из наиболее острых вопросов — вопрос о соотношении генетических и средовых факторов. Накапливаются данные о том, что влияние наследственности на продолжительность жизни незначительно. По расчетам различных авторов, коэффициент корреляции между длительностью жизни детей и родителей очень мал — от 0.05 до 0.2. Известный генетик А. Жакар утверждает, что знание возраста ро-

дителей уменьшает вариацию в определении продолжительности жизни детей только на 2.6%. Л. А. Гаврилов и Н. С. Гаврилова считают, что если продолжительность жизни обоих родителей превышает среднюю продолжительность жизни населения на 20 лет, то потомки выиграют из этого «наследства» в среднем лишь 3.2 года дополнительной жизни. Иные взаимоотношения возникают у долгожителей, которые являются редким, особым феноменом в общей массе людей. Здесь роль генетических факторов больше. Недавно сотрудники Института геронтологии АМН СССР, этнографии АН СССР и морфологии АН ГрузССР провели в Абхазии уникальное исследование. Они обследовали состояние здоровья не только долгожителей, но и их родственников, а затем сопоставили результаты с общей популяцией. Оказалось, что родственники долгожителей отличаются по ряду физиологических параметров и, что очень важно, по состоянию деятельности нервной системы. Кроме того, у родственников долгожителей менее выражены изменения в генетическом аппарате клеток, в состоянии хромосом.

Означает ли все это, что человек, не имеющий долголетних родителей, не может жить долго. Прямые исследования показали, что только у 30—60% долгожителей были в роду долголетние предки; в остальных случаях решающее значение имели средовые факторы. Наследование окажется меньше, если учесть, что в семьях долгожителей, а они часто многодетны, только немногие потомки живут долго. Таким образом, в случае феномена долголетия речь идет не о какой-то генетической запрограммированности процесса старения, а о детерминированности биологической организации человека, высокой надежности его систем и организма в целом, делающей его более долговечным.

В продолжительности жизни потомки не просто повторяют своих родителей. При слиянии половых клеток, при формировании организма возможны такие генетические перекombинации, которые могут привести к рождению долголетнего потомка, у родителей, не отличавшихся большой продолжительностью жизни.

Кроме того, следует иметь в виду, что «наследственный фонд» — половые клетки — не ограждены от многих событий, происходящих в организме. Особенно существенны влияния на них факторов нейро-

гуморальной регуляции. И, наконец, образ жизни, среда могут по-разному изменять соотношение процессов старения и витайкта; в одном случае стимулировать процессы витайкта, способствуя реализации оптимума биологических возможностей организма, высокой продолжительности жизни; в другом — активировать процессы старения, способствуя развитию ускоренного старения, сокращению сроков жизни. Они неизбежно становятся основой развития многих болезней, ибо старость — это переплетение физиологического и патологического.

МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ И ВИТАУКТА

Генорегуляторная гипотеза

Есть озарения, опережающие целые эпохи... Середина прошлого века. Еще неизвестно строение белков, не раскрыты их важнейшие свойства. Крупнейший химик тех времен Байер пишет: «Нет никакой надежды в ближайшее время выяснить строение белка. Должны ли мы заниматься подобного рода вопросами, если возможность их разрешения в ближайшее время невероятна, или же будем продолжать работу в тех областях, где наверное соберем богатую или хотя бы скромную жатву. Я предпочитаю последнее». И почти за двадцать лет до этого — гениальное предвидение Ф. Энгельса: *«Жизнь есть способ существования белковых тел, и этот способ существования состоит по своему существу в постоянном самообновлении химических составных частей этих тел»* (К. Маркс, Ф. Энгельс. Т. 20. С. 82). С тех пор прошло более ста лет. Известны характеристики живого, раскрыты тайны биосинтеза белка, и все это только подтверждает формулу Ф. Энгельса. Прямое развитие этих представлений — все современные концепции, связывающие старение с изменениями в генетическом аппарате, в механизмах биосинтеза белка.

Величайшим достижением современности явилось раскрытие роли генетического аппарата ядра клетки в синтезе белков. Здесь, в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты — ДНК, заложен код, вся информация для синтеза белков. Эта информация определяет и особенности передачи по наследству, и деление клетки, и фундаментальные механизмы приспособления клетки к среде.

Генетический код, заключенный в молекуле ДНК, — система расположения в ней пар нуклеотидов, — определяет последовательность расположения аминокислот в молекуле белка и его структуру. На молекуле

ДНК, как на матрице, синтезируется информационная РНК (иРНК), обладающая тем же кодом, что и участок ДНК, на котором она образуется (рис. 9). Существуют гены-регуляторы, обеспечивающие порядок считывания генетической информации, и структурные гены с заключенным в них кодом построения белков.

Синтез белка осуществляется в специальных органах клетки — рибосомах. Рибосомы либо свободно расположены в клетке, либо связаны с ее мембранами. В рибосомах 40—60% рибосомальной РНК, а все остальное приходится на белок. Сейчас установлены основные механизмы сборки белка в рибосомах. Белок состоит из отдельных аминокислот, содержащихся в клетке. Перенос аминокислот к рибосомам осуществляется специальной транспортной РНК (тРНК). Матрицей для сборки белка является и РНК. Она несет код построения белка, отпечатанный с соответствующего участка ДНК. Информационная РНК, подобно пулеметной ленте, протягивается через рибосому. Аминокислоты, связанные с тРНК, занимают соответствующее место в образующейся цепи, а затем «сшиваются» специальными ферментами — так возникает белковая молекула. На одной иРНК могут синтезироваться все новые и новые молекулы данного белка. Процесс считывания генетической информации получил название транскрипции, а передачи информации — трансляции.

Все клетки организма произошли от одной единственной клетки — оплодотворенного яйца. Вот почему, несмотря на существование до тысячи различных типов клеток в данном организме, они содержат одинаковый геном — ДНК с одинаковым набором информации. Следовательно, дифференцировка, возникновение того или иного типа клеток, характер ее последующей структуры и функции зависят не от различий в строении ДНК в разных клетках одного и того же организма, а от особенностей реализации генетической информации, регулирования генетической активности. Человеческая память хранит множество слов. Однако для выражения определенной мысли необходимо подобрать только часть, связав их определенным смыслом. Подобно этому, для специализации, дифференцировки различных клеток нужны своя система работы генов, определенный набор белков, соответствующее про-

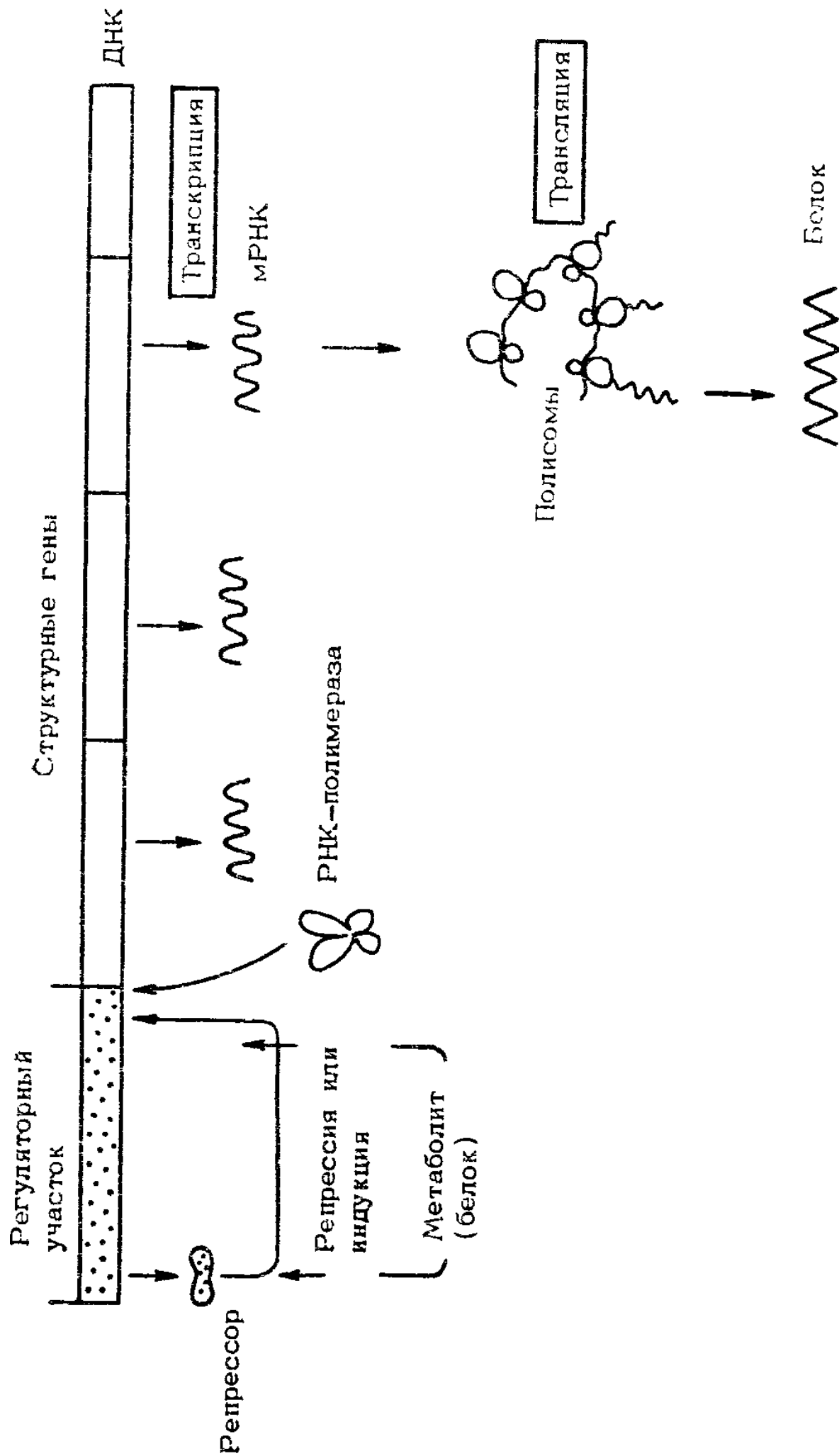


Рис. 9. Упрощенная схема регуляции биосинтеза белка. Взаимодействие специфических регуляторов (метаболиты, белки) с регуляторным участком ДНК определяет возможность для РНК-полимеразы инициировать транскрипцию, считывание генетической информации с определенных участков структурных генов. Образующаяся в результате транскрипции информационная РНК (мРНК) служит матрицей для биосинтеза белка в рибосомах.

странственное их расположение, и все это определяется механизмами регуляции генома.

Сейчас все исследователи единодушны в том, что первичные механизмы старения связаны с возрастными изменениями в генетическом аппарате клеток. Первичные не потому, что они возникают раньше других, а потому, что, возникнув, они вызывают существенные нарушения в биосинтезе белка и дальнейшие нарушения в структуре и функции клеток. Не прекращаются споры о том, как и почему нарушается работа генетического аппарата, ведущая к нарушению деятельности, а затем — к гибели клеток. Среди наиболее популярных — так называемая гипотеза ошибок. Предполагается, что в течение жизни возникают ошибки в генетическом коде, что ведет к синтезу ошибочных белков, не выполняющих своей функции, более того, нарушающих деятельность клетки. Однако показано, что нуклеотидный состав ДНК с возрастом не меняется, и убедительных доказательств существования ошибочных белков пока не найдено.

В 1965 г. автор этой книги выдвинул генорегуляторную гипотезу старения, в соответствии с которой нарушения в регулировании генома играют центральную роль в механизме старения. Иными словами, не содержание хранящейся в геноме информации, а ее реализация определяет процессы старения. Очевидно, в большей мере в старении клетки играют роль нарушения в регуляторных генах, контролирующих считывание информации со структурных генов. Можно условно выделить три этапа в нарушении синтеза белка с возрастом. Первый — догеномный, когда возникают множественные нарушения в различных местах клетки, восстанавливаемые, однако, благодаря работе генетического аппарата. Второй — генорегуляторный, определяющий развитие необратимых изменений в синтезе белка, в структуре клетки. Он связан с нарушением реализации генетической информации. Третий — геноструктурный, связан с нарушением структурных генов и содержания генетической информации.

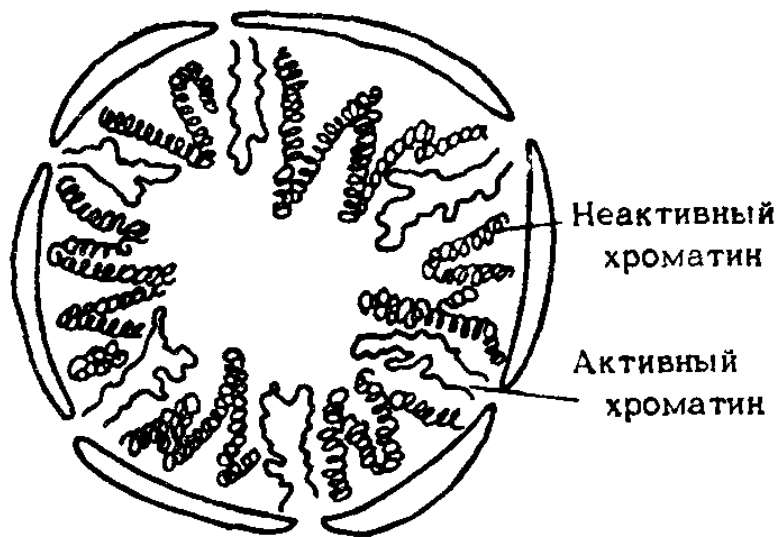
Благодаря генорегуляторным сдвигам изменяется соотношение синтеза различных белков, снижаются потенциальные возможности белоксинтезирующих систем, активируются, «пробуждаются» ранее не работавшие гены.

На основе этих изменений биосинтеза белка и происходит нарушение жизнедеятельности клеток, особенно выраженное с завершением онтогенеза.

Принципиально важно, что при изучении особенностей регулирования генома, структурно закрепленных его свойств можно понять фундаментальные механизмы развития не только старения, но и процесса витаукта. Основные механизмы жизнедеятельности организма, механизмы, направленные на увеличение продолжительности жизни, связаны с особенностями регуляции генетического аппарата. Ведь большинство различий между видами млекопитающих, столь отличающихся по продолжительности жизни, заключается в особенностях регулирования генома. Человек и шимпанзе, эволюция которых разошлась 8—20 млн. лет назад, мало отличаются по составу структурных генов. Продолжительность жизни самого человека, изменившаяся за несколько миллионов лет, связана со сдвигами в регулировании генома. Итак, существует связь между видовыми особенностями регулирования генома и продолжительностью жизни, процессами витаукта и старения. Регуляторный отдел генома, занимающий большую его часть (до 95% ДНК), чрезвычайно активен; он менее других защищен от внутриклеточных влияний и больше всего подвержен возрастным изменениям.

В последние годы показана мозаичность структуры генов. Структурный ген, содержащий код для построения белка, разделен на отдельные участки — экзоны. Интронами называются участки ДНК, разделяющие экзоны. В процессе транскрипции (считывания) образуется РНК со всех экзонов и интронов. Затем включается процесс сплайсинга. Суть его состоит в следующем — из длинной молекулы РНК вырезаются участки, соответствующие экзонам. Вновь образованная молекула РНК проходит ядерную мембрану и переходит в цитоплазму. Оставшиеся в ядре в результате сплайсинга фрагменты РНК могут оказывать регуляторное влияние на активность генов.

Генорегуляторные изменения при старении могут быть результатом влияния этих фрагментов на считывание генетической информации, результатом изменения под их влиянием химизма ядра. О реальной роли сплайсинга в механизме старения свидетельствует и то, что вещества, подавляющие процесс транскрипции,



ПЕЧЕНЬ

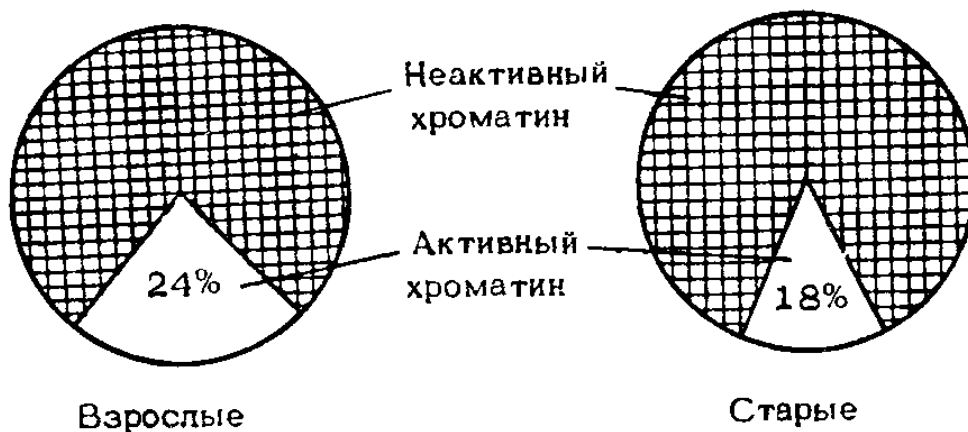


Рис. 10. Снижение количества активного хроматина в старости.

приводят к увеличению продолжительности жизни, а стимулирующие — укорачивают ее.

Существует ряд доказательств справедливости гено-регуляторной гипотезы старения.

1. В ядре клетки находится сложный молекулярный комплекс — хроматин. В нем и заключена молекула ДНК с ее генетической информацией. Кроме того, в состав хроматина входят белки, рибонуклеиновые кислоты, липиды. Хроматин является тем комплексом, благодаря которому осуществляются считывание генетической информации, регуляция генетического аппарата клетки. Вот почему наступающие с возрастом изменения структуры и функции хроматина становятся одним из ведущих генорегуляторных механизмов старения. В старости увеличивается доля неактивного хроматина и уменьшается доля активного (рис. 10). Нарастает явление так называемой гетерохроматиниза-

пий, уплотнение хроматина, делающего его менее активным. Хроматин состоит из отдельных частиц — нуклеосом, число и размеры которых изменяются при старении. Уплотнение, компактизация хроматина в старости вызвана тем, что связи между ДНК и белками становятся более прочными, между ними образуются поперечные сшивки. Все это затрудняет считывание генетической информации. Очень важно то, что уплотненные участки хроматина становятся менее доступными ферментам, «ремонтирующим» ДНК, и это способствует постепенному накоплению ее повреждений.

2. В хроматине находятся различные группы белков — гистоновые и негистоновые. Предполагается, что гистоны в большей мере подавляют, репрессируют активность генов, а негистоновые белки — активируют, дерепрессируют. При старении изменяется соотношение этих белков и падает количество активирующих — негистоновых. Белки хроматина подвержены различным изменениям. С возрастом снижается так называемое метилирование белков хроматина. Советский исследователь Б. Ф. Ванюшин показал, что это изменяет работу регуляторных генов.

3. На молекуле ДНК синтезируются молекулы рибонуклеиновых кислот — иРНК, тРНК, рРНК. Х. К. Мурадян выяснил, что при старении меняется соотношение различных классов РНК. Это говорит о перераспределении в работе отдельных генов.

4. При старении изменяется соотношение синтеза отдельных белков или их блоков, кодируемых различными генами. Многие ферменты, в том числе лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа и др., существуют в нескольких разновидностях. Это так называемые изоферменты. Изоферменты, в частности ЛДГ, различаются тем, что состоят из неодинаковых субъединиц, каждая из которых кодируется отдельным геном. Благодаря отличиям в структуре изоферменты более оптимально приспособлены к «работе» в том или ином органе. Субъединицы структуры изоферментов ЛДГ кодируются несколькими структурными генами, связанными с различными генами-регуляторами. За счет этого в молекуле ЛДГ могут сочетаться различные субъединицы, определяя и отличия в свойствах фермента. При старении, как показал А. Я. Литошенко, в связи с изменением регулирования генома возникают

сдвиги в соотношении субъединиц в ЛДГ. Эти возрастные сдвиги также можно объяснить перераспределением активности отдельных генов-регуляторов.

В последние годы установлено, что существуют гены, регулирующие синтез отдельных полипептидов, входящих в состав белков. Вот почему изменение в регуляторных генах при старении может вести к неравномерному изменению синтеза различных полипептидов и соответственно полипептидного состава белка. Отсюда качественные изменения в белковой молекуле, в ее вторичной структуре, изменения ее специфических свойств. Среди белков лучше других изучен гемоглобин. Этот белок обеспечивает транспорт кислорода в организме. Он синтезируется в специальных клетках-предшественниках эритроцитов — эритробластах. Молекула гемоглобина состоит из четырех полипептидных цепей, представленных тремя типами — α , β и γ , каждый из которых кодируется отдельным геном. В зависимости от активности этих генов и от синтеза той или иной полипептидной цепи образуются молекулы гемоглобина с различными свойствами.

Гемоглобин взрослого человека состоит из двух α - и β -полипептидов (α^2, β^2). У эмбрионов человека структура гемоглобина иная. Она состоит из двух α - и γ -цепей (α^2, γ^2). Это так называемый фетальный гемоглобин. По своим свойствам он во многом отличается от гемоглобина взрослого человека и обладает большим сродством к кислороду при меньшем содержании O_2 в крови. В старости содержание фетального гемоглобина увеличивается. Следовательно, в старости в молекуле гемоглобина чаще сочетаются иные, чем у взрослого человека, полипептидные цепи. Известно, что образование фетального гемоглобина увеличивается при кислородном голодании. Быть может, возникающее при старении кислородное голодание — гипоксия — стимулирует образование фетального гемоглобина. Как бы то ни было, образование его свидетельствует об изменении вторичной структуры молекул гемоглобина, связанном со сдвигами в системе генетической регуляции.

5. Важный молекулярный приспособительный механизм — явление генетической индукции. Смысл ее состоит в том, что, когда в клетке начинают накапливаться те или иные вещества, усиленно синтезируются

ферменты их расщепления. Подобный эффект вызывает и ряд гормонов. Этот усиленный синтез ферментов связан с включением регуляторных механизмов, стимулирующих активность определенных генов. Благодаря генетической индукции клетка приспособливается к условиям существования. При старении сильно изменяется генетическая индукция ферментов. Как видно на рис. 11, рост активности ферментов в ответ на различные дозы гормона в печени взрослых и старых крыс неодинаков.

6. Генорегуляторные изменения ограничивают потенциальные возможности белоксинтезирующих систем. Длительная и напряженная функция клетки приводит к усиленному образованию белка и увеличению ее размера — гипертрофии. Гипертрофия клеток приводит и к гипертрофии органа. Примером может служить гипертрофия сердца при пороках его клапанов, при артериальной гипертонии, скелетных мышц у спортсменов, одного из парных органов (почка, надпочечник) при удалении другого. В эксперименте гипертрофию сердца вызывают следующим образом: на аорту животного накладывается кольцо, суживающее в несколько раз ее диаметр. Для того чтобы в этих условиях левый желудочек обеспечивал потребность организма, он должен производить значительно большую работу. Это ведет к гиперфункции, а затем к гипертрофии миокарда. На рис. 12 представлены данные В. Г. Шевчука об особенностях развития гипертрофии сердца у взрослых и старых крыс в одинаковые сроки после наложения кольца на аорту. В этой работе удалось выяснить, что у старых животных гиперфункция сердечной мышцы ведет к слабой активации биосинтеза белка, к менее выраженной гипертрофии. В результате этого у старых животных при длительных повышенных нагрузках значительно чаще, чем у взрослых, развивается сердечная недостаточность.

Подобный же результат получен при изучении гиперфункции и гипертрофии почки. У старых животных после удаления одной почки активизация биосинтеза белка, увеличение веса оставшейся почки оказались менее выражены, чем у взрослых. После кровопотери активизируется синтез белков крови, и это восполняет возникший дефект. У старых животных восстановление белков крови проходит медленнее.

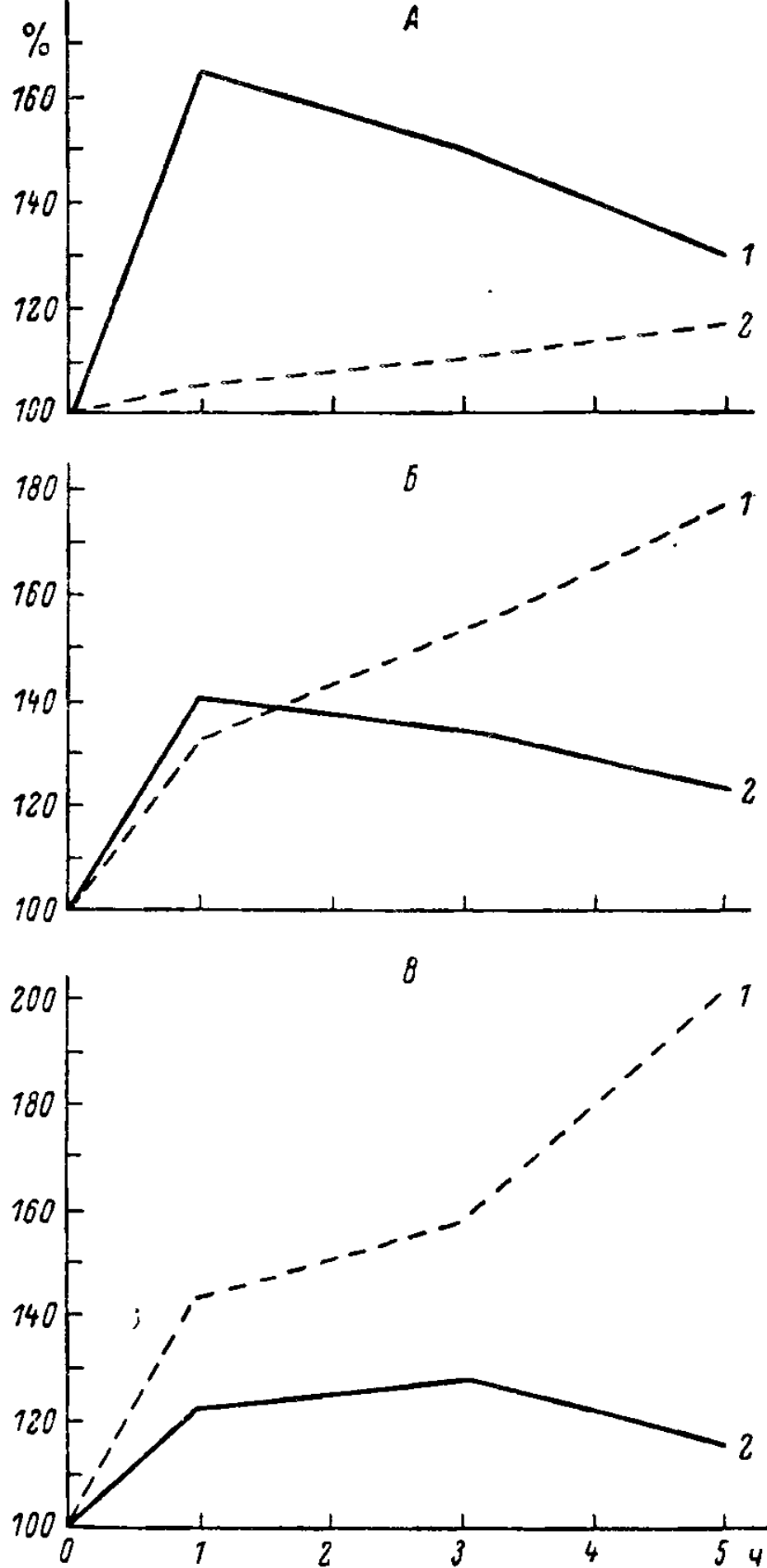


Рис. 11. Возрастные различия в изменении активности тирозинамино-трансферазы в печени в зависимости от дозы гидрокортизона.

1 — взрослые крысы; 2 — старые. За 100 % принят исходный уровень активности фермента. Введение гидрокортизона в дозе: А — 1.0; Б — 3.0; В — 5.0 мг/100 г.

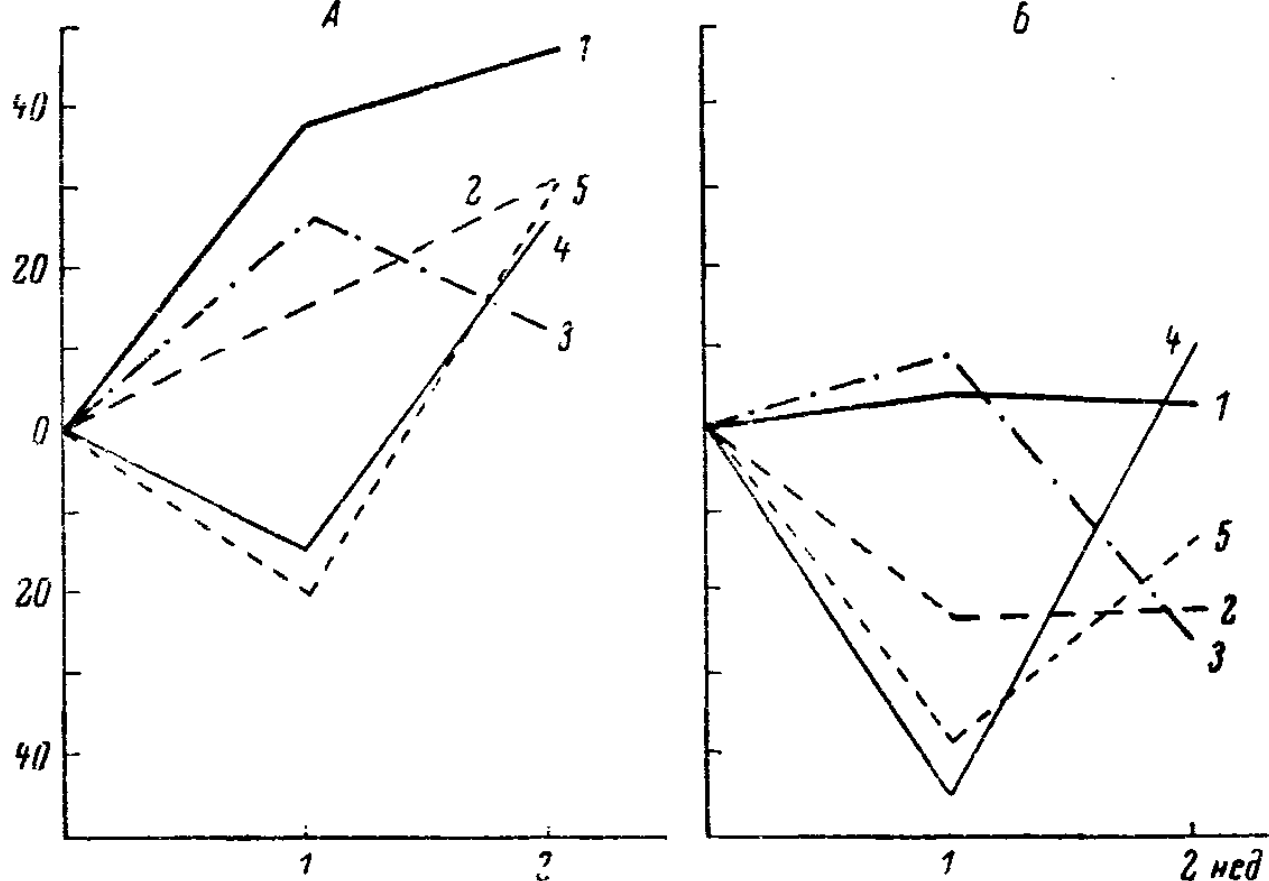


Рис. 12. Особенности развития гипертрофии сердца у взрослых (А) и старых (Б) крыс в разные сроки после сужения аорты.

1 — масса левого желудочка; 2 — содержание нерастворимых белков; 3 — растворимых белков; 4 — сердечный выброс; 5 — содержание креатинфосфатазы.

Таким образом, при старении сокращается диапазон активизации биосинтеза белка в условиях напряженной деятельности клетки, органа. Этот молекулярно-генетический механизм в значительной степени ограничивает приспособительные возможности клеток в старости. Видимо, ограничение активизации биосинтеза белка связано с изменениями в системе регулирования генетического аппарата, в генах-регуляторах. Важное значение имеют и сдвиги в трансляции, в передаче информации от ДНК к рибосомам.

7. Р. И. Салганик провел интересное исследование: длительное введение в организм гормонов сначала вызывает усиленный биосинтез определенных ферментов. Однако в дальнейшем, несмотря на продолжающееся введение гормонов, активность фермента, его содержание и интенсивность биосинтеза молекул начинают падать. Развивается угасание генетической активности, ее истощение, работоспособность гена падает. В нашей лаборатории Х. К. Мурадян изучил развитие этого феномена — ограничения работоспособности гена у жи-

вотных разного возраста. Животным ежедневно вводился гормон (гидрокортизон), и в разные сроки после начала введения определялась активность группы ферментов в печени. Результаты этой серии (рис. 8) показывают, что у старых крыс угнетение, истощение, подавление работоспособности генов развиваются значительно быстрее.

Биосинтез белка — сложный многозвеньевой процесс — начинается с образования иРНК и заканчивается сборкой готовой белковой молекулы. Специальный анализ показал, что все особенности угасания генетической индукции в проведенных опытах связаны с изменением считывания информации с молекул ДНК, т. е. с процессами транскрипции. Об этом свидетельствует то, что в ходе длительного введения гормона происходит не только снижение новообразования фермента, но и снижение обновления отдельных фракций РНК. В нашей лаборатории было показано, что при длительном введении гидрокортизона у старых животных быстрее развивается снижение синтеза информационной и рибосомальной РНК, подавление процесса транскрипции.

Описанный феномен — ограничение работоспособности гена — может объяснить многие возрастные сдвиги обмена и функции. Он раскрывает важнейший молекулярный механизм сокращения приспособительных возможностей клетки и организма при старении.

8. В каждой клетке «работает» только небольшая часть ее генома. Не исключено, что значительные нарушения регулирования генома в процессе старения могут привести к активизации генов, «молчавших» всю жизнь. Это вызовет появление белка, ранее не синтезировавшегося в клетке. В зависимости от его типа могут возникнуть различные сдвиги в деятельности клетки, вплоть до ее гибели. Некоторые исследователи полагают, что существуют «гены-самоубийцы», активность их на определенном этапе развития вызывает гибель клетки и организма. По мнению американского исследователя В. Денкла, в старости активизируется синтез гормона, подавляющего тканевое дыхание. В клетках находятся молчащие до поры до времени онковирусы, вызывающие раковое перерождение клетки. Изменение генной регуляции способствует их активизации и возникновению рака.

9. При деятельности клеток постоянно изменяется концентрация ионов натрия, калия, кальция внутри клеток. Доказано, что эти ионы оказывают влияние на считывание генетической информации, на сборку белка. Возрастные изменения концентрации ионов могут приводить к сдвигам регуляции генома.

Конкретные генорегуляторные механизмы старения неодинаковы в различных клетках. Известно, что отличие клеток друг от друга, например нервных, мышечных, железистых, и состоит в том, что у них «работают» различные гены, а одни и те же гены функционируют с неодинаковой интенсивностью. Именно это и определяет специфику их белкового состава, обмена и в конце концов функции. Последовательность работы генов связана с регуляцией генетического аппарата.

До сих пор современная молекулярная биология при объяснении первичных механизмов старения исходит из принципа «один ген — один белок». Однако есть генетическая информация, недостаточно еще изученная, определяющая общее строение клетки, межклеточные взаимоотношения, количество клеток, форму органа и др. Мы полагаем, что наиболее общие механизмы старения связаны с нарушением этого уровня регуляции генетической информации. Именно этот генетический уровень определяет системность процесса старения и витакта. Мы назвали его алгоритмическим. Алгоритм — порядок действия, предписание. Именно этим объясняется множественность нарушений при неглубоких изменениях в отдельных звеньях системы. Как известно, стареют и отдельные белковые молекулы. Они проходят как бы жизненный цикл от момента их синтеза до распада. В старости многие из молекул белков становятся менее доступными для ферментативной «атаки», что приводит к появлению более старых белков.

Старение клетки во многом связано с внутриклеточными и внеклеточными механизмами регуляции генетического аппарата. Удачный метод — реконструирование клеток, воздействие молодой цитоплазмы на старые ядра, и наоборот. Наши опыты показали, что цитоплазма клеток печени старых крыс несколько подавляет синтез РНК в ядрах молодых животных, а цитоплазма молодых животных несколько активизировала синтез в ядрах старых клеток печени. Очень интересны

опыты, в которых ядра старых эпителиальных клеток хрусталика помещались в яйцеклетки лягушки того же вида. В результате возникали зародыши, из которых вырастали нормальные лягушки. Все эти опыты доказывают: во-первых, механизмы старения клеток связаны как с изменением в ядре клетки, так и в цитоплазме; во-вторых, возрастные изменения в ядре клетки не являются во всех случаях необратимыми, а в определенных ситуациях клетка как бы «омолаживается».

Как-то принято биосинтез белка называть пластическим обменом, подчеркивая его роль в воссоздании структур, блоков клетки. Нам хотелось бы подчеркнуть, что в ходе этого процесса могут синтезироваться и вещества, регулирующие внутриклеточный обмен. Иными словами, синтез белков обеспечивает не только целостность клетки, но и ее регуляцию. И если циклические нуклеотиды, ионы кальция и др. называют мессенджерами, т. е. посредниками в реализации внеклеточных влияний на клетку, то регуляторные вещества, образующиеся в процессе синтеза белка, можно назвать инверторами. Они приспособливают обмен веществ и функцию клетки к условиям реализации генетической информации, изменившегося биосинтеза белка. Примером этого может быть образование при активации биосинтеза белка фактора, гиперполяризующего клеточную мембрану. Мессенджеры и инверторы определяют прямые и обратные связи в системе саморегуляции клетки. Нарушение их синтеза — важный механизм старения.

Генетический аппарат клеток находится под сложным гормональным контролем. Он настолько существен, что может изменять генорегуляторные механизмы. При старении изменяется функция желез внутренней секреции, концентрация гормонов в крови, и это приводит к сдвигам в работе генетического аппарата. Железы внутренней секреции сами по себе контролируются структурой мозга — гипоталамусом. В нашей лаборатории показано, что при раздражении гипоталамуса меняется концентрация гормонов, наступают сдвиги в синтезе белка. Благодаря гипоталамусу осуществляются многие приспособительные реакции организма, протекающие с участием белоксинтезирующей системы. Оказалось, что при старении изменяются эти регуляторные влияния, они вызывают иные, чем

у взрослых животных, сдвиги. В старости ослабляется гипоталамический контроль над деятельностью генетического аппарата клеток. Это приводит к ограничению возможностей белоксинтезирующих систем в осуществлении общих приспособительных реакций организма. Возникает ситуация, когда периферия еще могла бы, однако центры уже не могут использовать эту возможность.

Наши представления о сущности регулирования генетического аппарата могут в будущем измениться. Может измениться и представление о взаимоотношениях генов-регуляторов, генов-операторов и т. д. В системе регулирования генома будут открыты новые звенья. Все это не изменит положение о принципиальной роли процессов регулирования в реализации генетической информации и принесет новые подтверждения первичности генетических изменений в генезисе старения.

Энергетические процессы

Крупнейший советский биохимик В. А. Энгельгарт писал, что жизнь — это единство трех потоков — материи, энергии и информации. Действительно, возникновение и развитие живых систем стали возможными благодаря тому, что на самых ранних этапах эволюции возникли процессы их энергообеспечения.

Уже давно старение связывают с энтропией — рассеиванием энергии, потерей структурной организации живой системы. Более того, вся жизнь рассматривается как нарастающая энтропия организма. Этим взглядам противостоит другая, более прогрессивная точка зрения. Она получила особенно яркое развитие в работах двух крупных советских физиологов Г. В. Фольборта и И. А. Аршавского. Фольборт показал, что при деятельности любой системы наряду с процессами истощения возникают и процессы восстановления. Иными словами, работа живой системы — не только трата, но и пополнение энергетических потенциалов. Аршавский доказал, что в ходе индивидуального развития наряду с энтропией возникают и негэнтропические процессы, т. е. процессы, противодействующие энтропии.

В процессе старения снижаются энергетические траты организма. Об этом свидетельствуют изменения основного обмена — количества кислорода, потребляемого организмом в состоянии покоя. На основании поглощенного кислорода можно рассчитать энергетические траты организма в калориях. Оказалось, что энергетические траты человека в возрасте 70—80 лет на 18—20% ниже, чем в 20—30 лет.

Снижение энергетических трат организма связано с двумя причинами: 1) с уменьшением числа активных клеток, характеризующихся высоким уровнем течения энергетических процессов; 2) с изменением потребления кислорода каждой клеткой, так называемым тканевым дыханием.

Вся система энергетического обеспечения может быть условно разделена на три этапа: генерацию энергии, транспорт и использование энергии. Как было показано нами и Л. Н. Богацкой, при старении наступают изменения во всех трех звеньях. Однако существует специфика возрастных изменений энергообеспечения в клетках с разной функцией. Нельзя результаты, полученные при изучении энергетических процессов в одном типе клеток, переносить на другие.

Универсальной «упаковкой» энергетических потенциалов в клетках является молекула АТФ (аденозинтрифосфорная кислота). При отщеплении каждой ее фосфатной группы выделяется около 10 кал. Изменения в системе генерации энергии приводят к тому, что в клетках, пусть и неодинаково, снижаются количество и обновление АТФ.

Генерация энергии, синтез АТФ происходят в ходе двух процессов — окислительного фосфорилирования, локализованного в митохондриях, и гликолиза, локализованного в цитоплазме. Митохондрии — специальные органоиды клетки, ее «силовые» станции. На кристах митохондрий расположены дыхательные ферменты, осуществляющие передачу электронов с субстратов окисления на кислород. В процессе транспорта электронов и образуются богатые энергией связи.

По современным представлениям, выдвинутым лауреатом Нобелевской премии П. Митчел, большое значение в процессе образования макроэргической связи имеет разность потенциалов между мембранами митохондрий. Благодаря этому свободная энергия окисле-

ния превращается в электрическую, которая затем преобразуется в химическую энергию связей АТФ.

При старении происходит снижение количества митохондрий в клетках, появляются разрушенные митохондрии, снижается интенсивность окислительного фосфорилирования, меняется мембранный потенциал митохондрий, что приводит к снижению процессов генерации энергии. Наряду с этими сдвигами возникают и процессы витаукта, которые, однако, не могут компенсировать недостаточность энергетического обеспечения. К ним следует отнести появление гигантских митохондрий, активацию в клетках гликолиза, образование, к примеру в сердце, большего количества молекул АТФ на молекулу потребленного кислорода.

Основная структура митохондрий — белки. Белки митохондрий синтезируются на основе генетической информации, находящейся как в ядре клетки, так и в самих митохондриях. По данным А. Я. Литошенко, при старении снижается синтез белков митохондрий, и это становится важной причиной недостаточности энергетических процессов. Определенное количество молекул АТФ синтезируется и в процессе гликолиза — начальном пути окисления углеводов. Количество АТФ, синтезируемое в ходе гликолиза, во много раз меньше, чем в процессе окислительного фосфорилирования. При старении интенсивность гликолиза в одних органах растет, в других не меняется, а в третьих снижается.

Процессы транспорта энергии в клетках, к примеру в сердечной мышце, осуществляются при участии молекул креатинфосфата. Это вещество может переносить фосфатные группы из митохондрий к местам потребления энергии, где с участием креатинфосфата и специального фермента креатинфосфокиназы происходит ресинтез АТФ. Именно это звено в системе энергетического обеспечения при старении особенно уязвимо. Количество креатинфосфата в сердце старых животных падает на 40—50%, в печени — на 20—30%.

Использование энергии, запасенной в форме АТФ, осуществляется при помощи фермента АТФазы (аденозинтрифосфатазы), отщепляющей фосфорные группы от этой молекулы. Этот фермент расположен в разных местах клетки, там, где нужна энергия. Важный механизм витаукта — повышение или же сохранение актив-

ности ряда АТФаз. Это способствует использованию энергии в условиях недостаточного ее образования. Этому же способствует сохранение активности креатинфосфокиназы в местах ресинтеза АТФ.

Единственно возможный путь поддержания энергетического потенциала клеток, органов, организма в целом — оптимальный режим их деятельности, восстановление в ходе нагрузок. Вот почему не только высокая двигательная, но и умственная деятельность, эмоциональные нагрузки — путь, обеспечивающий необходимый уровень энергетических процессов.

Последовательность старения клеток

Галилей писал, что одна из основных задач науки — измерить то, что измеримо, сделать измеримым то, что еще не измерено. Старый и вечно новый вопрос — можно ли измерить, определить темп старения отдельных групп клеток и на основе этого дать точную оценку ведущим механизмам старения всего организма?

В оправданном стремлении к этому нельзя упускать из виду, что старение целостного организма не является суммой старения его отдельных клеток. С позиции адаптационно-регуляторной теории организм стареет как сложная биологическая система, в которой сдвиги в одной группе клеток влияют на процессы старения и витакта в других клетках. Это особенно важно подчеркнуть в связи с тем, что сейчас популярным стало представление о лимите жизни и биологических часах в каждой отдельной клетке.

Сегодня, как и 50, и 100 лет назад, при обсуждении сущности старения не прекращаются споры вокруг двух вопросов: как влияет окружение клетки в организме на течение ее старения и старение каких клеток является первичным в старении организма?

Сходство в биологии бывает более очевидным, чем различие. Различные клетки в организме обладают, казалось бы, общей структурой: имеют мембрану, ядро, цитоплазму и т. д. Вместе с тем все эти сходные конструкции составляют удивительное отличие, неповторимость отдельных видов клеток, столь настойчиво и тщательно изучаемые специалистами. Исследуя клетку, убеждаешься в правоте Г. Гейне: подобно великому

поэту, природа также обладает способностью с наименьшими средствами достигать наибольших результатов.

Итак, не существует «вообще» клетки. За общими закономерностями старения клетки, нарушения ее структуры и функции скрываются специфика, особенности течения этого процесса. Совершенно очевидно, что старение безъядерного эритроцита, активно делящейся клетки слизистой оболочки кишечника и неделящейся нервной клетки существенно отличается друг от друга.

И. И. Мечников одним из первых пытался установить закономерности возрастных изменений в различных клеточных структурах организма. Он писал: «В старческой атрофии мы всегда встречаем одну и ту же картину — атрофию благородных элементов тканей и замену их гипертрофированной соединительной тканью. В мозге нервные клетки, т. е. те, которые служат для самой высокой деятельности — умственной, чувствующей, управляющей движениями и т. д., исчезают, чтобы уступить место низшим элементам под именем нейроглии — рода соединительной ткани нервных центров. В печени соединительная ткань вытесняет печеночные клетки, выполняющие существенную роль в питании организма. Такая же ткань наводняет почки, она затягивает каналы, необходимые для избавления нас от множества растворимых веществ» (И. И. Мечников. Этюды оптимизма. М., 1907. С. 84).

Роль этих сдвигов в соотношении элементов соединительной ткани и специфических клеток постоянно подчеркивал А. А. Богомолец. Однако он по-иному оценивал их место в старении организма: «Моя точка зрения на знание активности физиологической системы соединительной ткани для долголетия прямо противоположна точке зрения Мечникова. Я считаю, что старение организма начинается именно с соединительной ткани» (А. А. Богомолец. Продление жизни // Старость. Киев, 1940. С. 5). Богомолец объединил все виды соединительной ткани в единую систему.

Большая заслуга А. А. Богомольца в том, что в соединительной ткани он видел не только опорный скелет органов и организма. Он считал, что соединительная ткань — активный участник и регулятор обмена веществ в организме. От соединительной ткани во мно-

гом зависит питание, трофика органов, переход веществ через так называемые биологические барьеры: из крови в ткань и обратно. Вот почему изменения соединительной ткани влияют на кровоснабжение органов, вызывая в них значительные сдвиги.

Работы последних лет показали еще одну важнейшую сторону ее деятельности: элементы соединительной ткани могут быть своеобразными донорами, поставщиками важных веществ для других клеток органа. Это одна из форм универсальных межклеточных взаимоотношений. Так, например, РНК и белки из соединительнотканых элементов мозга, глии могут поступать при определенных условиях в нервные клетки. Если длительно раздражать группу нервных клеток, количество некоторых веществ в них начинает падать. В восстановительный период ряд веществ может поступать из глии в истощенные нервные клетки, способствуя их восстановлению. Подобные взаимоотношения складываются и в сердечной мышце.

При старении происходит увеличение содержания соединительной ткани. В мозге уменьшается число нервных клеток и увеличивается количество глиальных соединительнотканых элементов. Определенное представление об изменении этих соотношений с возрастом можно составить, рассчитывая число нервных элементов на определенную площадь. Так, на 1 мм² среза коры мозжечка у людей 30—40 лет приходится 825 клеток, 60 лет — в среднем 640—680, 70—100 лет — 400—500 клеток. Увеличение числа соединительнотканых волокон при старении отмечено в сердце, сосудах, скелетных мышцах, почках, поджелудочной и щитовидной железах и в других органах. Разрастание соединительной ткани, по мнению ряда исследователей, в старости столь существенно, что многие пишут о возрастном физиологическом склерозе (физиосклероз) органов.

Элементы соединительной ткани могут определять межклеточный транспорт пластических веществ, способствовать восстановлению структур клетки. Вот почему на определенных этапах процесса старения увеличение числа клеточных элементов соединительной ткани в старости может иметь и приспособительное значение, способствуя поддержанию обмена специфических клеток органа. Однако это только определенный этап. Нарушение состава соединительнотканых эле-

ментов, увеличение числа их становится в конце концов важной причиной нарушения кровоснабжения, проницаемости, развития кислородного голодания, иммунитета, нервной деятельности.

Пожалуй, все сходятся на том, что существует связь между способностью клеток к делению и их старением. Начиная с работ Г. Майнота (1913 г.), С. И. Метальникова (1917 г.), И. И. Шмальгаузена (1926 г.), Е. Коудри (1939 г.), Ф. Верцара (1968 г.), широко распространено представление о том, что первично в организме стареют неделящиеся, дифференцированные клетки. Деление же клетки освобождает ее от многих возрастных изменений.

Е. Коудри предложил разделить все клетки на четыре группы. К первой группе относятся клетки, существование которых начинается и заканчивается митозом, т. е. активно делящиеся клетки. Это, например, клетки эпидермиса кожи, слизистых оболочек, сперматогонии. Жизнь таких клеток коротка. В них не удастся уловить развития старения. Вторая группа — более специализированные клетки, в которых можно проследить ряд возрастных изменений, несмотря на их способность к делению, например клетки красной крови. Третья группа — специализированные клетки с выраженными явлениями старения. Делятся они только в особых условиях; это клетки печени, почек, щитовидной железы. Четвертая группа — высокодифференцированные клетки, не способные к делению: нервные клетки, мышечные волокна. В этих клетках развиваются очевидные признаки старения.

Широко известны опыты С. И. Метальникова, Л. Вудруффа, получивших тысячи поколений делящихся одноклеточных организмов. На основании этих опытов Вудруфф пришел к выводу: старость не является основным свойством живой материи. В этом выводе смешивается старение, смерть индивидуума и возможность бесконечного развития в природе. В случае деления одноклеточных речь идет не о потенциальном бессмертии их индивидуальности, а о потенциальной возможности непрерывного развития видов, изменений эволюцией. Проведенные в последние десятилетия специальные исследования позволяют полагать, что от одного деления до другого одноклеточные проходят цикл индивидуального развития, существенное

место в котором занимают процессы старения. Деление клетки, активируемое возрастными изменениями, есть важнейшее проявление витаукта, направленное на обновление структур и метаболических циклов клетки, на восстановление высокого уровня ее жизнедеятельности, ликвидацию предшествующих возрастных изменений. Итак, казалось бы, все ясно и просто — старение организма определяется старением неделящихся клеток. Однако в последние десятилетия произошли события, заставившие вновь вернуться к этой проблеме. Американский исследователь Л. Хейфлик усмотрел методические ошибки в опытах исследователей прошлых лет. Он показал, что делящиеся клетки (это были фибробласты легких) делятся в условиях культуры ткани примерно 50—60 раз, а затем деление прекращается. Это явление получило название «лимит Хейфлика». Безгранично делятся переродившиеся, ненормальные клетки. Клетки, взятые из старого организма, делятся меньшее число раз, чем взятые из молодого. Для ряда видов существует связь между их продолжительностью жизни и величиной «лимита Хейфлика». В клетке существует определенная «память» развития программы. Замороженная, а потом через некоторое время оттаявшая клетка произведет столько же делений, сколько бы она произвела без этой манипуляции. Следовательно, по Хейфлику, программа, ограничивающая продолжительность возможной жизни, заложена в делящейся клетке. Здесь заключены биологические часы, отсчитывающие биологическое время жизни клеток и организма.

Опыты и взгляды Хейфлика имеют много сторонников, но еще больше противников. Результаты его опытов особенно активно оспариваются группой английских ученых во главе с Л. Франксом. Они не нашли различий в продолжительности жизни культур клеток, взятых от 3-дневных и старых мышей. Перевивая клетки из организма в организм, они показали, что количество делений может быть значительно больше «лимита Хейфлика», практически не имея предела. Клетка, вырванная из организма и перенесенная на культуру ткани, обладает, по Хейфлику, ограниченной способностью к делению. Следовательно, среда организма, регуляторные связи в организме решающим образом преобразуют фундаментальные свойства клетки,

и от этого влияния клетка не может уйти даже вне организма.

Результаты опытов Хейфлика на культуре клеток не воспроизводят истинных условий, существующих в организме. Кроме того, в результате уменьшения числа делений клетка на культуре тканей не погибает, а дифференцируется, становится неделящейся клеткой. На большом количестве видов не было найдено связи между числом делений и продолжительностью жизни. Наконец, многие простейшие, насекомые состоят из неделящихся клеток, и старение их никак нельзя объяснить «лимитом Хейфлика». Итак, «лимит Хейфлика» — это феномен, свойственный культуре клеток, только модель для изучения некоторых сторон старения клеток.

Старение сложного организма нельзя свести к ограниченности митотического потенциала его клеток, к биологическим часам, заключенным в каждой клетке в отдельности. Показано, что при серийных пересадках новым реципиентам кожа мышей сохраняла жизнеспособность 7 лет, а клетки простаты — 6 лет. Иными словами, изменение среды обитания позволяет поддерживать жизнь тканей в течение периода более длительного, чем продолжительность жизни животных, от которых была взята ткань. Интересно, что продолжительность жизни трансплантатов молодых и старых животных в организме молодого хозяина примерно одинакова. О роли факторов среды, гуморальной регуляции свидетельствуют результаты опытов с парабризом — сшиванием двух животных друг с другом, в результате которого у них постоянно смешивается кровь. При сшивании молодой и старой мыши многие структурные изменения в органах у молодых мышей становятся близкими к старым. Г. М. Бутенко показал, что в этих условиях у молодых животных быстрее стареет система иммунитета. Иными словами, молодое животное почти не омолаживает старое, но старое увеличивает биологический возраст молодого. Во всех этих опытах «фактор старения» передается кровью. Что это, определенное вещество или комплекс факторов, гормональных, интоксикационных и др.? Очевидно, второе. Однако все это требует дальнейших поисков и доказательств.

Что такое дифференцировка клетки? Это ее специализация. Конечный итог дифференцировки клеток —

специфика их функции. Одни клетки сокращаются, другие выделяют гормоны, третьи перерабатывают информацию. Мы утверждаем, что специфика течения старения определяется функцией клетки. Особенности энергетического обмена, биосинтеза белка, изменения мембран, ядерно-цитоплазматических отношений неодинаковы в клетках с различной функцией. Более того, существуют важные отличия в старении клеток, обладающих одинаковым митотическим потенциалом.

Интересны исследования на клетках печени. Обычно они не делятся, однако в определенных условиях (при удалении части печени и последующей регенерации) печеночные клетки начинают делиться. Произведя гепатэктомию, удаление части печени, на старом животном, можно перевести клетки печени в режим деления и выяснить, наступит ли их «омоложение», не исчезнет ли «печать возраста». Оказалось, нет. Возрастные изменения в генетическом аппарате, биосинтеза белка, в системах восприятия информации сохранялись и в условиях деления. Это связано с тем, что остается главное — функциональная специфика клетки.

Возникновение каждого типа клеток — мышечных, нервных, секреторных — определяется не особенностями содержания генетической информации, а ее реализацией. В соответствии с генорегуляторной гипотезой механизмы старения связаны с изменением регулирования генома. Исходная топография регуляции генома, реализации генетической информации различна у клеток, обладающих неодинаковой функцией. Это и приводит к различиям генорегуляторных механизмов их старения. Следовательно, специфика физико-химических механизмов обеспечения функции и регуляции определяет важные особенности старения клеток. Итак, старение клеток — сплав собственных возрастных изменений и влияний средовых, регуляторных. Эти соотношения «собственного» и «общего» неодинаково представлены в различных клетках. Мы полагаем, что можно выделить три типа старения клеток: 1) клетки, которым свойственно первичное старение (нервные клетки, некоторые соединительнотканые элементы); 2) клетки, у которых старение — результат собственных возрастных изменений и влияний регуляторных, связанных с первичным старением других клеток (мышечные волокна, клетки печени, почек, желез

внутренней секреции; 3) клетки, у которых в естественных условиях существование старения в основном вторично и связано с влиянием регуляторных факторов (эпителий многих органов). Кроме того, старение клеток с одинаковой функцией может происходить в неодинаковом темпе в зависимости от их отношения к той или иной функциональной системе. Так, по-разному выражено старение нейронов разных центров, клеток разных мышц, желез.

Структура клетки

Нарушения структуры и обмена в клетках при старении столь значимы, что они приводят к их гибели. Для понимания механизма старения очень важно представить размеры, последовательность и темпы гибели клеток. До сих пор не прекращаются споры о возможной роли возрастного уменьшения количества клеток в судьбе стареющего организма. По мнению одних исследователей, большинство изменений обмена и функции организма в старости определяется простым уменьшением количества клеток, падением количества активной протоплазмы; по мнению других, влияние гибели клеток на состояние организма несущественно, главную роль играет изменение обмена оставшихся клеточных элементов.

Сравнительные подсчеты свидетельствуют о неравномерном уменьшении числа клеток в разных органах. Особый интерес представляет изменение числа нервных клеток. Подсчитано, что общее число нервных элементов в мозге уменьшается на 10—20%, а в некоторых отделах — на 30—50%. Так, к 80 годам у людей число нервных клеток в спинномозговых ганглиях уменьшается на 30%, число нервных волокон в ряде нервов — на 32%. В коре головного мозга наибольшая убыль нервных клеток отмечается в верхней височной извилине, наименьшая — в постцентральной.

После 70 лет у человека потеря нейронов коры составляет 1.4% в год. Сходные цифры убыли нервных клеток получены и при исследованиях на экспериментальных животных. У старых крыс количество нейронов коры снижается на 26.7%, а клеток Пуркинье мозжечка — на 21.9%. У старых мышей в коре голов-

ного мозга теряется до 32% общего количества нейронов.

Значительное уменьшение числа клеток происходит и в других органах. У старых крыс (возраст 33 мес) 28% мышечных волокон скелетных мышц перерождается. В сердечной мышце молодых крыс (30-дневных) мышечная масса на определенной площади сердца занимает 82.3%, а у старых (700-дневных) — 57%. Значительное уменьшение числа клеток при старении отмечено в надпочечниках, щитовидной и половых железах, незначительно снижается количество лейкоцитов и эритроцитов.

Число почечных нефронов у старых людей падает на 30—50%, число легочных альвеол у старых крыс — на 40%. Все это приводит к снижению общей клеточной массы. Клеточная масса составляет у 25-летних мужчин 47% всей массы тела, а у 70-летних — только 36%, т. е. снижается на 30.6%. Тощая масса тела у женщин с 25 до 70 лет падает на 34%.

Уменьшение числа клеток неодинаково сказывается на уровне деятельности различных органов в старости. Известно, что при обычной, ненапряженной деятельности органа часть его клеток выключается из работы. Известны «дежурные» капилляры, легочные альвеолы, нейромоторные единицы в мышцах, нефроны в почках, которые активируются только при интенсивной деятельности. В старости в связи с гибелью многих клеток резерв усиления работы органа ограничен. Более того, в результате снижения функции отдельных клеток одна и та же работа органа выполняется в различные возрастные периоды неодинаковым числом клеточных элементов. При выполнении одной и той же работы у старого человека активизировано большее количество мышечных волокон, нейромоторных единиц, чем у человека среднего возраста. Определенный уровень образования антител поддерживается в старости при участии большего количества иммунокомпетентных клеток, а у молодых животных — за счет большей активности каждой такой клетки, за счет больших возможностей биосинтеза белка в них.

В острой дискуссии о роли изменения количества клеток в механизме старения исследователи недоучитывают, что уменьшение числа клеток в разной степени влияет на деятельность разных органов. В боль-

шинстве органов (скелетные мышцы, почка, печень) деятельность всех клеток объединяется для достижения единого функционального эффекта — сокращения скелетной мышцы, мочеотделения, желчеотделения и т. д. Несколько иными являются взаимоотношения между клетками центральной нервной системы. Здесь из всей большой массы клеток отдельные группы образуют специфические нервные центры, регулируя определенную функцию. Вот почему уменьшение количества нервных клеток может существенно сказаться на деятельности того или иного нервного центра и тех тканей на периферии, которые этим центром регулируются, т. е. чем больше функциональная однородность, тем меньше отражается гибель отдельных клеток на деятельности всего органа.

Признавая значение уменьшения количества клеток в механизме ослабления приспособительных возможностей органов в старости, нельзя, однако, только этим объяснять наступающие сдвиги в их обмене и функции. Вот обычная логика подобных рассуждений: падает количество клеток — снижается потребление кислорода; уменьшается количество клеток — снижается секреторная функция желез внутренней секреции и т. д. Эти изменения происходят не только потому, что уменьшилось содержание клеток, но и потому, что существенно изменилось состояние оставшихся.

Основным морфологическим проявлением старения считают атрофию органов и тканей, которая характеризуется уменьшением количества паренхиматозных клеток. Атрофия может проходить с уменьшением размеров клеток, без изменения их размеров или с некоторым увеличением (компенсаторная гипертрофия).

Гибель клетки при старении не мгновенна. Это постепенно развивающийся процесс. Вот почему в любом органе в старости можно найти широчайший спектр клеток — от совершенно неизмененных до глубоко поврежденных, погибающих. Это многообразие клеточных изменений и создает качественную специфику старения ткани, органа.

Гибели клетки предшествуют существенные изменения ее структуры, улавливаемые при обычной микроскопии. Размеры многих клеток в старости уменьшаются. Современная морфология описывает многочисленные структурные феномены, характеризующие старение

клетки: от начальных, улавливаемых только очень чувствительными методами, до грубых, очевидных, изменяющих структуру клетки, сдвигов. Важно, что, кроме деструктивных, отмечаются приспособительные структурные изменения. Именно благодаря этим приспособительным реакциям, проявлениям витаукта в отдельных клетках деятельность органа может длительно сохраняться, несмотря на гибель части клеток. Один из важнейших механизмов витаукта состоит в том, что при гибели части клеток на оставшиеся клетки ложится большая нагрузка. В результате этого активизируется их функция (гиперфункция), синтез белка, и клетки увеличиваются в размере (гипертрофия). Гипертрофированные клетки встречаются в мозге, сердце, печени, железах внутренней секреции. Иными словами, часть клеток в старости характеризуется высоким, напряженным уровнем обмена веществ. Однако у большинства клеток нарастают признаки их старения.

Особенно отчетливо накопление в клетках пигмента липофусцина. Некоторые исследователи называют его старческим пигментом, или пигментом старости. Б. Стрелер считает, что по количеству липофусцина можно даже определять возраст клетки. Подсчитано, например, что скорость накопления пигмента составляет 0.6% внутриклеточного объема за 10 лет. У лиц в возрасте 90 лет 6—7% общего объема клеток оказывается заполненным пигментом.

Много липофусцина накапливается в неделящихся клетках. Число пигментированных нейронов коры головного мозга мышей увеличивается от 27 (у 5-месячных животных) до 70% (у 20-месячных). В нейросекреторных клетках гипоталамуса объемная доля гранул липофусцина увеличивается более чем на 100%. Предполагается, что липофусцин — скопление продуктов жизнедеятельности клетки, продуктов распада ее органоидов; это — объективное выражение изнашивания клетки.

Интересный взгляд на сущность липофусцина высказывал советский исследователь В. Н. Карнаухов: накопление липофусцина в старости — своеобразная приспособительная реакция в ответ на гипоксию, нарушение энергетических процессов в клетке. Он доказал, что липофусцин обладает высокой скоростью потребления кислорода, связанной с высоким содержанием в нем дыхательных ферментов.

При старении наступают видимые изменения структуры ядра клетки. Во многих клетках происходит уменьшение размеров ядра, его сморщивание, появляются ядра неправильной формы, идет полное или неполное их разрушение. Совершенно ясно, что в клеточных ядрах со столь выраженными структурными нарушениями существенно изменен процесс транскрипции и бесспорно эти клетки находятся на пути к гибели.

В ходе старения клетки отмечаются количественные и качественные изменения взаимоотношений между ее ядром и цитоплазмой. По мнению В. Н. Никитина, с возрастом ослабляется ядерный контроль над цитоплазмой. В ядре, в его генетическом аппарате, начинается процесс синтеза белков, являющихся основой всей цитоплазмы клетки. Вот почему сдвиги ядерной активности неизменно и неизбежно приводят к деградации цитоплазмы и всей клетки.

В ходе старения возникают не только нарушения, деградации ядер, но и важные приспособительные механизмы, направленные на восстановление биологических возможностей клетки. К ним следует отнести увеличение числа ядер и полиплоидию. В старости во многих клетках печени, почек, сердца, скелетных мышц, в нервных клетках появляется по несколько ядер. Так, например, в мышечных волокнах старых крыс количество двухъядерных клеток почти в 3 раза больше, чем у взрослых. Если у 3—4-месячных крыс в эпителии, выстилающем язык, 4.2% двухъядерных клеток, у 6—10-месячных — 10, то у 12—24-месячных — 20.4%. В старости полиплоидные клетки встречаются в 1.5 раза чаще. Увеличение числа ядер ведет в конечном итоге к увеличению содержания ДНК на одну клетку, но не является прямым удвоением, утроением и т. д. содержания ДНК. В многоядерной клетке содержание ДНК в каждом ядре может быть меньше, чем в одноядерной.

При увеличении числа ядер увеличивается площадь соприкосновения клеточного ядра и цитоплазмы, улучшаются обменные связи между ними, в какой-то мере восстанавливаются ядерно-цитоплазматические отношения.

Активно делящиеся клетки избавляются в процессе очередного деления от многих изменений, наступающих в ходе жизнедеятельности. Клетки, потеряв-

шие эту способность, мобилизуют иные механизмы, в том числе и образование ядер.

Увеличение числа ядер — важное приспособление в процессе развития старения, однако оно не может полностью компенсировать нарушения в деятельности клетки, в обмене, остановить надолго ее старение и гибель. Казалось бы, многоядерность могла бы спасти клетку от фатально наступающих изменений генетического аппарата, от старения. Сам факт прогрессирования старения, несмотря на появление новых ядер в клетке, свидетельствует о том, что нельзя связывать надежность генетического аппарата, старение, продолжительность жизни только с повторением генов, с содержанием ДНК. Дело не столько в количественной стороне, сколько в качественной, в характере изменения регулирования уже имеющегося количества генов. Новые ядра не освобождаются от возрастных сдвигов в генетическом аппарате. Вот почему вместе с возникновением второго или третьего ядра, с увеличением числа хромосом в клетке она не начинает отсчет времени заново, не омолаживается. Включаются и другие механизмы витаукта, способствующие улучшению внутриклеточных взаимодействий. Появляются многочисленные инвагинации ядерной оболочки, увеличивающие поверхность контакта ядра и цитоплазмы, происходит расширение пор ядерной мембраны или же увеличивается их количество.

Для нормальной жизнедеятельности клетки важны не только образование нужного количества определенных веществ, но и их транспорт в разные ее концы. Для внутриклеточного транспорта особенно белков, существует специальная система микроскопических трубочек, пронизывающих клетку, — эндоплазматический ретикулум. Транспорт белков обеспечивается и тем, что рибосомы — места сборки белковых молекул — очень часто прикреплены к эндоплазматическому ретикулуму, поставляя туда белок. Существует определенная зависимость между степенью возрастной деградации клетки и разрушением рибосом, эндоплазматического ретикулума. По мере старения число рибосом в клетке изменяется, отмечается неравномерное их распределение, видно много изолированных рибосом.

Природа сосредоточила основные механизмы генерации энергии в специальных органоидах клетки — мито-

хондриях, оставив в отдельных местах клетки блоки для срочного обеспечения энергией. Снижение функциональной активности митохондрий, скорости потребления кислорода и синтеза АТФ, возрастное уменьшение числа митохондрий в клетках различных органов, а также значительные изменения ультраструктуры митохондрий — основные звенья, лимитирующие энергетическое обеспечение клеток в старости. Наряду с этим в митохондриях развиваются и процессы витаукта. Нередко уменьшение числа митохондрий сочетается с увеличением их размеров — появляются гигантские митохондрии. В некоторых случаях наблюдается большое количество мелких органоидов.

В последние годы внимание геронтологов привлекают органоиды клетки — лизосомы. Их называют мешками самоубийц. Лизосомы содержат множество активных ферментов — гидролаз, отделенных от окружающей цитоплазмы мембраной. В лизосомах есть ДНКполимераза, которая может проникнуть в ядро клетки, нарушить структуру ДНК. Когда оболочки лизосом разрываются, все ферменты выходят в цитоплазму клетки и могут разрушать ее структуру. Это ведет к гибели отдельных частей клетки или целых клеток. Предполагается, что при старении снижается устойчивость мембран лизосом. К тому же активность ряда лизосомальных ферментов в старости растет. Все это в условиях нарушения внутриклеточных взаимоотношений может вести к разрыву лизосом, к выходу из них высокоактивных ферментов, к гибели клеток. Многие рассматривают этот механизм как пример активного нарушения жизнедеятельности клетки в процессе старения.

Функция клетки

Старение организма в конечном итоге связано с ослаблением функции отдельных органов: сердце перестает справляться с повышенными нагрузками, центральная нервная система не может воспринять и переработать должное количество информации, многие железы внутренней секреции не вырабатывают нужного количества гормонов и т. д. Для того чтобы знать,

почему это возникает, необходимо изучить изменения функции отдельных клеток. Одно из основных свойств любой живой клетки — способность реагировать на воздействия окружающей среды. Без этого невозможны приспособление к среде, развитие, эволюция, да и сама жизнь.

Способность клетки отвечать реакцией на раздражение — возбудимость; ответная реакция клетки на раздражение — возбуждение, которое сопровождается сложным комплексом электрических, температурных, химических и функциональных изменений в клетке.

Современные представления о природе биоэлектрических явлений основываются на мембранной теории. Потенциал клетки в состоянии покоя — мембранный потенциал (МП), или потенциал покоя (ПП); изменение заряда мембраны клетки в ответ на раздражение — потенциал действия (ПД).

В наши дни стала возможна совершенная регистрация электрических явлений в клетках благодаря высокочувствительной электрорегистрирующей аппаратуре и микроэлектродному методу исследования. Микроэлектрод вводится в клетку, и в момент вхождения регистрируется разница потенциалов на мембране — МП клетки.

Оказалось, что существует функциональная специфика изменения величины МП при старении клеток разного типа. Так, величина МП нейронов, мышечных волокон, клеток печени к старости не изменяется, клеток щитовидной железы падает, а гладкомышечных клеток сосудов растет.

МП клетки — сложно регулируемая величина. Уровень заряда клеточной мембраны зависит от ее проницаемости, содержания внутри и вне клетки различных ионов, особенно подвижных ионов калия, натрия, хлора. Ионная асимметрия — неравномерное распределение ионов внутри и вне клетки — присуща всем живым образованиям и является одним из обязательнейших условий жизни. Выравнивание ионных концентраций между клеткой и средой происходит при ее гибели и ведет к потере основных физиологических свойств. Ионные механизмы участвуют в важнейших физиологических и биохимических реакциях клетки: возбуждении и торможении, регуляции биосинтеза белка, энергетики клетки и т. д.

Внутриклеточное содержание калия в мышечных волокнах, в сердце, печени, почках к старости падает; содержание натрия и хлора внутри клетки растет. Таким образом, один и тот же уровень МП клеток в разные возрастные периоды поддерживается за счет неодинаковых соотношений, перераспределения содержания ионов внутри и вне клетки.

Величина МП важна не сама по себе, а в связи с тем, как она изменяет возбудимость клетки, ее способность отвечать на раздражения. Довольно объективно характеризует состояние клетки порог возбудимости. Он определяется по минимальной величине раздражения, чаще всего электрического тока, требуемого, чтобы вызвать ответ клетки.

Оказалось, что и возбудимость отдельных клеток изменяется неодинаково. Так, возбудимость скелетно-мышечных волокон падает, а мотонейронов спинного мозга растет. Все это создает значительную пестроту сдвигов функции клеток при старении.

Сдвиги в ионной асимметрии, в «мощности» внутриклеточных насосов приводят к возрастным изменениям в реакции клетки. При раздражении достаточной силы в клетке возникает возбуждение. Она характеризуется резким изменением величины и знака МП, деполяризацией. Все это продолжается тысячные доли секунды, затем электрические свойства мембраны восстанавливаются, она реполяризуется.

В старости изменяется характер ПД. У старых животных его амплитуда падает: амплитуда ПД мышечных волокон у взрослых собак (116.9 ± 1.87), у старых — (82.5 ± 3.2) мВ, а длительность увеличивается: у взрослых — (0.83 ± 0.02), у старых — (1.64 ± 0.08) мс.

Возникающее возбуждение, судя по электрическим его проявлениям, распространяется со значительной скоростью. Это особенно важно для деятельности нервной клетки. Отдельные отростки нервных клеток, нервные стволы, например у человека, могут достигать в длину более 1 м. В старости скорость распространения возбуждения по нерву замедляется. Если в большеберцовом нерве 30—39-летнего человека скорость распространения возбуждения (47.7 ± 0.6), то у людей в возрасте 70—80 лет (37.5 ± 1.0) м/с. Почти на 10 м/с замедляется скорость распространения возбуждения по малоберцовому нерву: с (53.2 ± 0.9) до ($42.9 \pm$

± 0.9) м/с. Замедление скорости распространения возбуждения бесспорно сказывается на времени возникновения ответных реакций организма. Важная особенность старения — снижение способности клеток воспроизводить ритмы возбуждений. Так, у взрослых крыс нейроны спинного мозга воспринимают 300 имп./с, у старых — 80—100, вегетативные ганглии взрослых кошек — 250—400, а старых — только 120—200 имп./с.

В механизме осуществления функции клеток большое значение имеет клеточная мембрана. Клеточная мембрана состоит из двойного слоя липидов, в который встроены белки, являющиеся ферментами, каналами, рецепторами, транспортными системами. Важно подчеркнуть, что фосфолипиды мембраны — не просто ее остров, но и регулятор важнейших физиологических процессов. Активность ферментов, состояние рецепторов, ионных каналов во многом определяются липидным окружением.

В нашей лаборатории было показано, что при старении изменяется содержание липидов в клеточной мембране, соотношение отдельных фосфолипидов, что изменяет биофизические свойства мембраны: она становится более жесткой, менее текучей. Дело в том, что многие белковые структуры мембраны, к примеру рецепторы, некоторые ферменты, не фиксированы на одном месте, а передвигаются по мембране, изменяют свое положение. Сдвиги в текучести, жесткости мембраны влияют на подвижность этих элементов. В ходе окисления липидов мембраны образуются химически очень активные свободные радикалы. Они могут повреждать мембрану, белковые молекулы, нуклеиновые кислоты. Одна из причин нарушения функции мембраны — снижение скорости обновления ее белков.

Внутри клетки калия примерно в 40—50 раз больше, чем вне клетки, кальция в 10 000 раз, а натрия в 10 раз меньше, чем во внеклеточном пространстве. Мембрану клетки пронизывают белки, выполняющие функцию ионных каналов. Одни из них пропускают ионы натрия, другие — калия, третьи — кальция. Сигнал к открытию каналов — изменение электрического заряда мембраны или действие определенных химических веществ. Когда каналы открываются, то происходит выравнивание концентрации ионов между клеткой и окружающей ее средой — ионы натрия устремляются внутрь

клетки, а калия — во внеклеточное пространство. При нанесении раздражения на клетку раньше всего открываются натриевые каналы, резко увеличивается содержание натрия внутри клетки и падает величина ее МП. Вслед за этим открываются калиевые каналы, и выходящий калиевый ток восстанавливает заряд мембраны.

При старении неодинаково изменяется число натриевых, калиевых, кальциевых каналов на мембране нервной клетки. В этом причина изменения при старении ПД клеток, их возбудимости. Кроме ионных каналов, в мембране есть и ионные насосы. Используя энергию АТФ, они перекачивают ионы против градиента концентрации — ионы калия внутрь клетки, а натрия — из клетки, т. е. восстанавливают уровень ионной асимметрии. Решающее значение в этом имеет фермент K^+, Na^+ -аденозинтрифосфатаза, которая и использует запасенную энергию для восстановления ионной асимметрии.

Ионные сдвиги в старости определяются двумя механизмами: снижением интенсивности энергетических процессов, лежащих в основе активного транспорта ионов, и изменением проницаемости мембраны клетки и работы ионных каналов.

О снижении энергетических процессов прямо свидетельствует то, что в старости падает содержание и обновление основного поставщика энергии в клетке — АТФ. В ряде клеток снижается активность ключевого фермента — K^+, Na^+ -АТФазы. Известно, что в клетке существует несколько путей генерации энергии. Важнейшие среди них — окислительное фосфорилирование и гликолиз. При старении происходит перераспределение в соотношении различных путей энергетического обеспечения ионной асимметрии, создании электрического заряда мембраны. В старости во многих клетках относительно большое значение в этом приобретает более древний, резервный путь генерации энергии — гликолиз. Снижение скорости ионного транспорта — через мембрану, ослабление активных механизмов сохранения ионной асимметрии является причиной снижения лабильности клеток, т. е. способности воспринимать и передавать информацию. Большое значение в регуляции функции клетки имеют рецепторы — своеобразные антенны клетки, высокочувствительные к дей-

ствием ряда физиологически активных веществ. Одни из рецепторов расположены в мембране клетки — адрено-, холино-, инсулинорецепторы. Они соединяются соответственно с адреналином, ацетилхолином, инсулином, и это дает начало цепной реакции клетки, изменяющей ее состояние. Рецепторы к ряду гормонов расположены внутри клетки. Гормон или медиатор и рецептор структурно соответствуют друг другу, они подходят друг к другу, как ключ к замку. Сдвиги реактивности клеток в старости во многом связаны с изменением числа и сродства рецепторов к физиологически активным веществам. Оказалось, что число рецепторов ко многим гормонам и медиаторам в старости падает, возникает своеобразная «дерецепция» клетки. Одна молекула гормона или медиатора реагирует с одним рецептором. Из-за снижения числа рецепторов клетка не может ответить на большое число молекул физиологически активного вещества, и это ограничивает величину ее реакции. В связи с изменениями липидного слоя мембраны часть рецепторов становится как бы «замаскированными», они перестают реагировать на физиологически активные вещества. Нам удалось показать, что, изменяя состояние липидного слоя мембраны, можно превращать замаскированные рецепторы в активные и тем самым восстанавливать реакцию клетки. В старости возрастает сродство ряда рецепторов к гормонам, что становится причиной повышения чувствительности клеток.

Образование комплекса гормон—рецептор дает начало цепной реакции, которая изменяется в старости. Механизм этой цепной реакции неодинаков для действия различных гормонов. При образовании комплекса рецептор—адреналин или норадреналин растет активность мембранного фермента аденилатциклазы. При ее участии синтезируется очень важное вещество — циклический нуклеотид — 3',5'-АМФ (цАМФ), который является внутриклеточным посредником — сигналом для запуска многих реакций. Под влиянием цАМФ активируется фермент протеинкиназа, а она в свою очередь изменяет состояние многих белков — ионных каналов, мембранных ферментов, сократительных элементов. В старости активность аденилатциклазы и содержание цАМФ в клетках сердца не изменяются. Однако, как показал О. К. Кульчицкий, при действии медиаторов

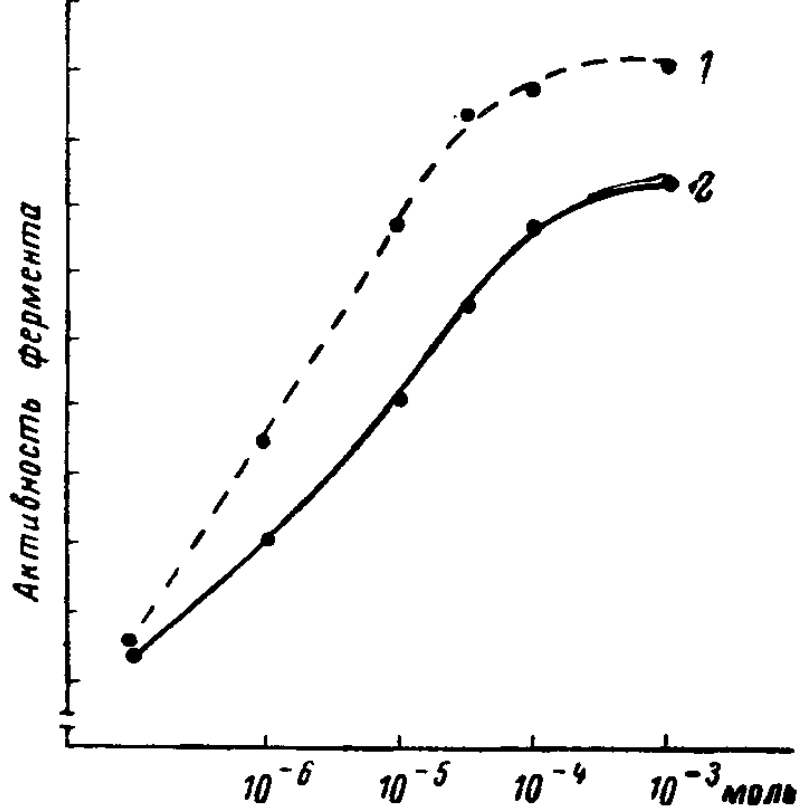


Рис. 13. Влияние адреналина на активность аденилатциклазы в миокарде старых (1) и взрослых (2) крыс.

эта система по-разному реагирует у взрослых и старых крыс (рис. 13): при действии норадреналина в малых дозах реакция больше у старых животных, при больших дозах — у взрослых. Этим объясняется тот факт, что при малых дозах медиатора сила сокращений сердца больше растет у старых животных, при больших — у взрослых.

Существует закономерная последовательность событий в клетке — сперва она возбуждается, а возникшее возбуждение вызывает специфическую функцию. Долгое время не был ясен механизм этой связи. Сейчас для мышечных клеток он открыт и получил название электромеханического сопряжения. Связь между электрическими (возбуждение) и механическими (сокращение) явлениями достигается при участии ионов кальция (рис. 14). Кальций при возбуждении проникает внутрь клетки и, кроме того, высвобождается из клеточных депо ионов кальция — саркоплазматического ретикулума. В результате резко возрастает концентрация кальция внутри клетки, и это через систему сократительных белков ведет к сокращению мышечной клетки. Вслед за сокращением благодаря активным, энергозависимым механизмам кальций вновь захватывается, связывается саркоплазматическим ретикулумом.

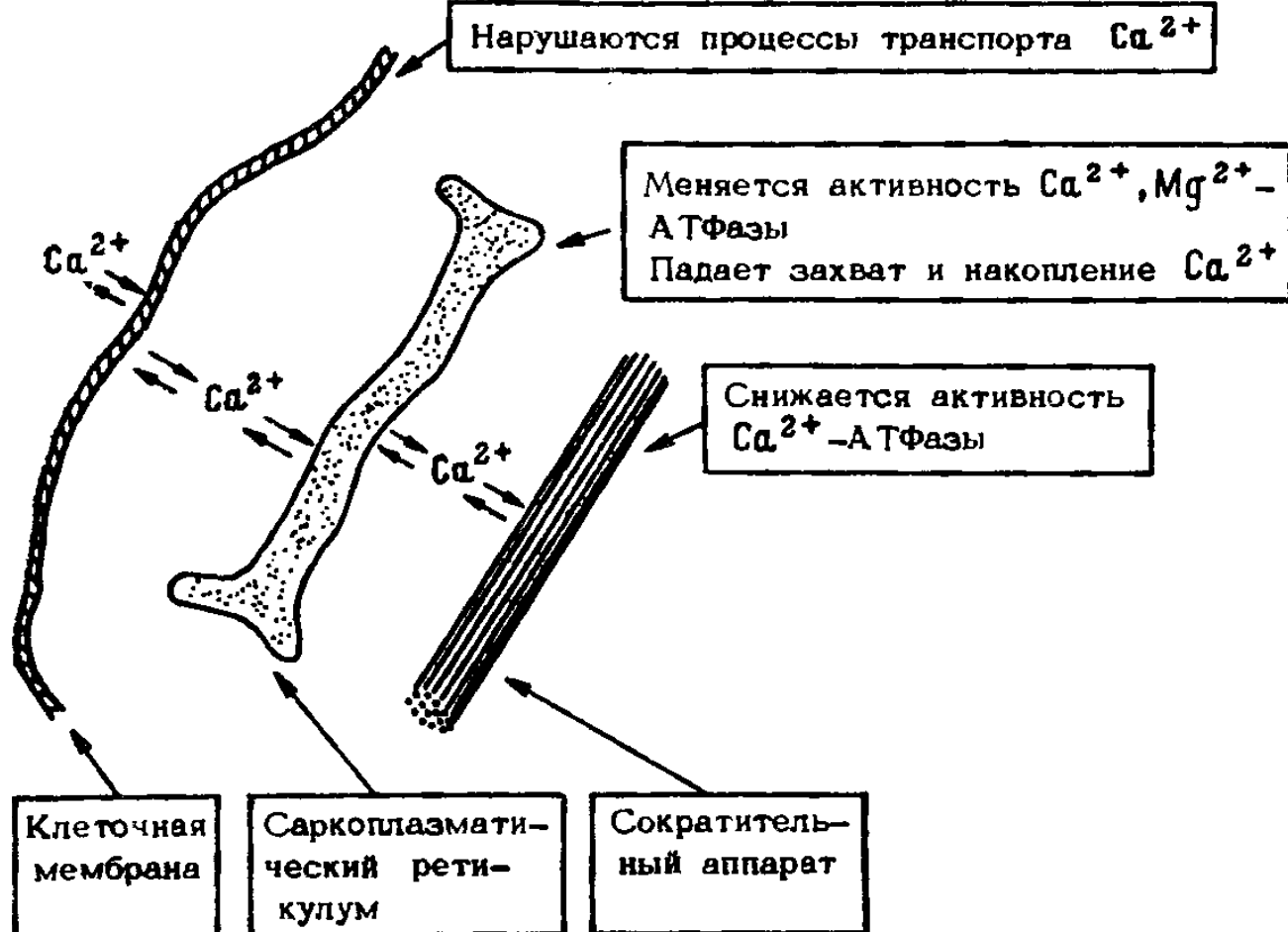


Рис. 14. Нарушение механизмов электромеханического сопряжения в миокардиоцитах.

Концентрация его внутри клетки падает, и это приводит к расслаблению. При старении страдает механизм электромеханического сопряжения — снижается способность саркоплазматического ретикулума связывать и освобождать кальций, меняется работа кальциевых каналов. В результате страдают процессы сокращения и расслабления сердца. Кроме того, нарушения возникают и в самих сократительных белках, сказываясь на работе мышечных клеток.

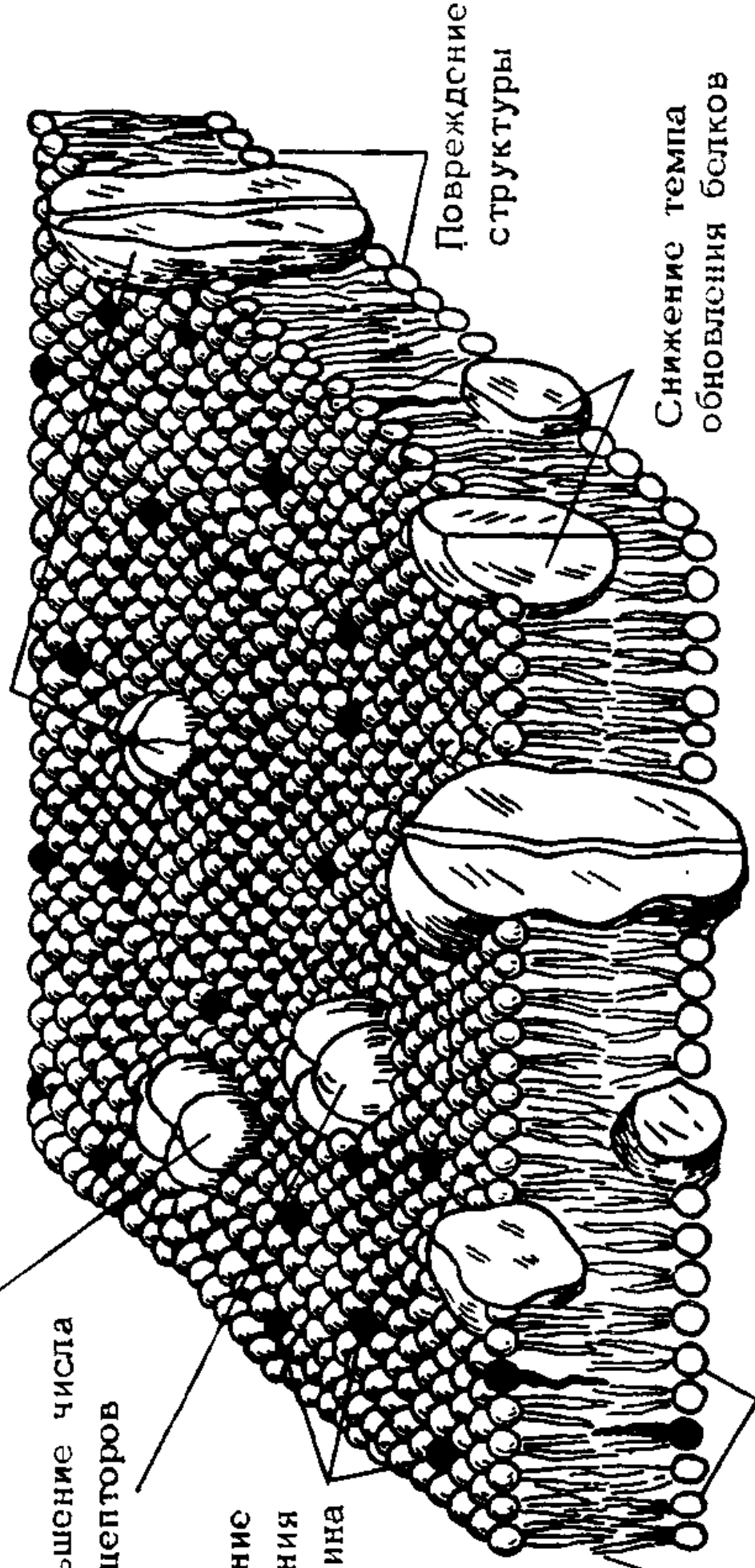
Функция клеток отличается друг от друга. Однако, как показал А. М. Уголев, она осуществляется в разных клетках за счет близких по своему характеру блоков. При старении возникают нарушения в блоках восприятия информации, передачи ее на «рабочие» структуры, в блоках, обеспечивающих специфическую функцию. На рис. 15 схематически представлены данные об изменении мембранных процессов при старении. Все это важно не только теоретически, но и практически. Дело в том, что в современной клинике для лечения ряда заболеваний успешно применяются блокаторы рецепторов, ионных каналов. Они используются

Замедление активного транспорта

Уменьшение числа ионных каналов

Уменьшение числа
рецепторов

Увеличение
содержания
холестерина



Изменение фосфолипидного состава

Изменение текучести мембраны

Рис. 15. Изменение структуры и функции клеточной мембраны в старости.

при инфаркте миокарда, артериальной гипертонии, ряде заболеваний мозга. Изменение свойств клеток, состояния их мембраны требует пересмотра дозировок лекарственных препаратов, используемых для пожилых людей.

Мембранно-геномные механизмы

Системный анализ — это не просто поиск суммы возрастных изменений, а установление взаимосвязи между ними, осуществляемой по принципу саморегуляции. С возрастом изменяется связь между геномом клетки и состоянием ее мембраны, и это становится важным механизмом старения. При старении изменяется синтез мембранных белков. Н. С. Верхратский показал, что в мембранах клеток печени суммарное обновление белка у старых животных на 35% меньше, чем у взрослых. За этой общей величиной возрастных изменений синтеза белков скрываются неравномерные сдвиги в образовании различных белковых молекул. Белки мембраны — это расположенные в ней ферменты, ионные каналы, рецепторы. Вот почему изменение их синтеза существенно влияет на функцию клеток. Так, сдвиги в синтезе белков влияют на состояние клеточной мембраны, а ее изменение нарушает деятельность клетки.

В нашей лаборатории был открыт важный общефизиологический механизм связи между активностью генома клетки и состоянием клеточной мембраны. Речь идет о закономерности, объясняющей многие механизмы деятельности клетки. В опытах на различных клетках — нервных, печеночных, миокардиальных, скелетно-мышечных — было показано, что при активации в них генома, биосинтеза белка возникает гиперполяризация клеточной мембраны, т. е. растет величина ее электрического заряда, МП. Рост величины МП отмечался при активации биосинтеза белка различными факторами — гормонами, медиаторами, регенерацией, кровопотерей и др. О связи гиперполяризации с биосинтезом белка свидетельствует то, что введение веществ, препятствующих активации генома, ингибиторов биосинтеза белка (актиномицин, оливомицин, пурино-

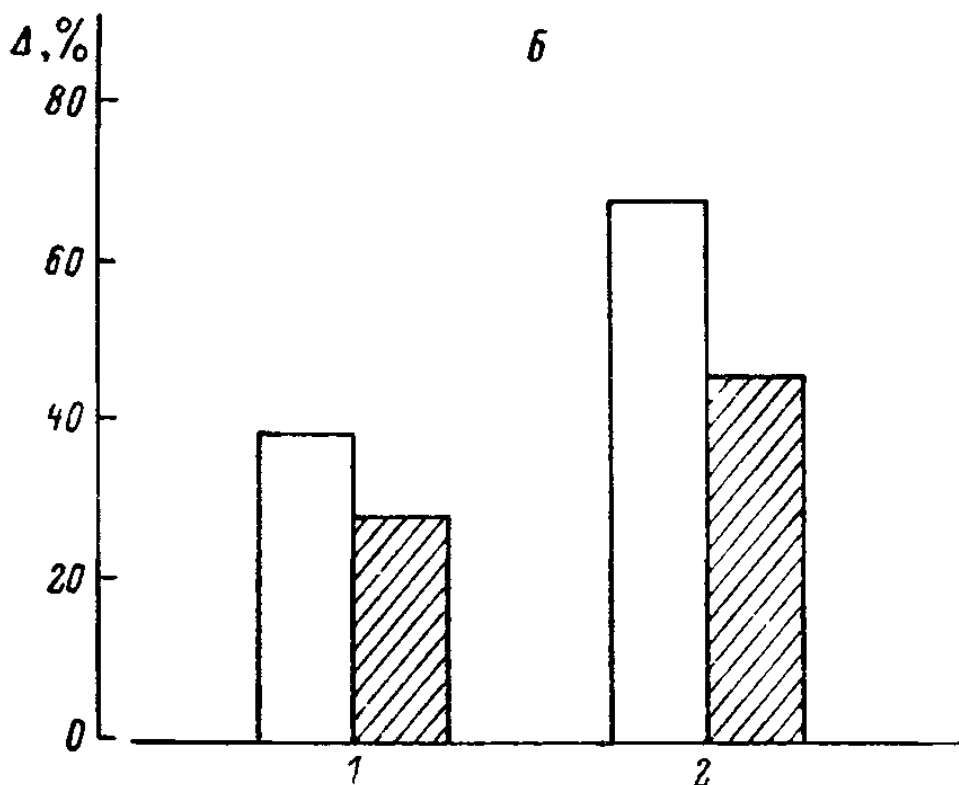
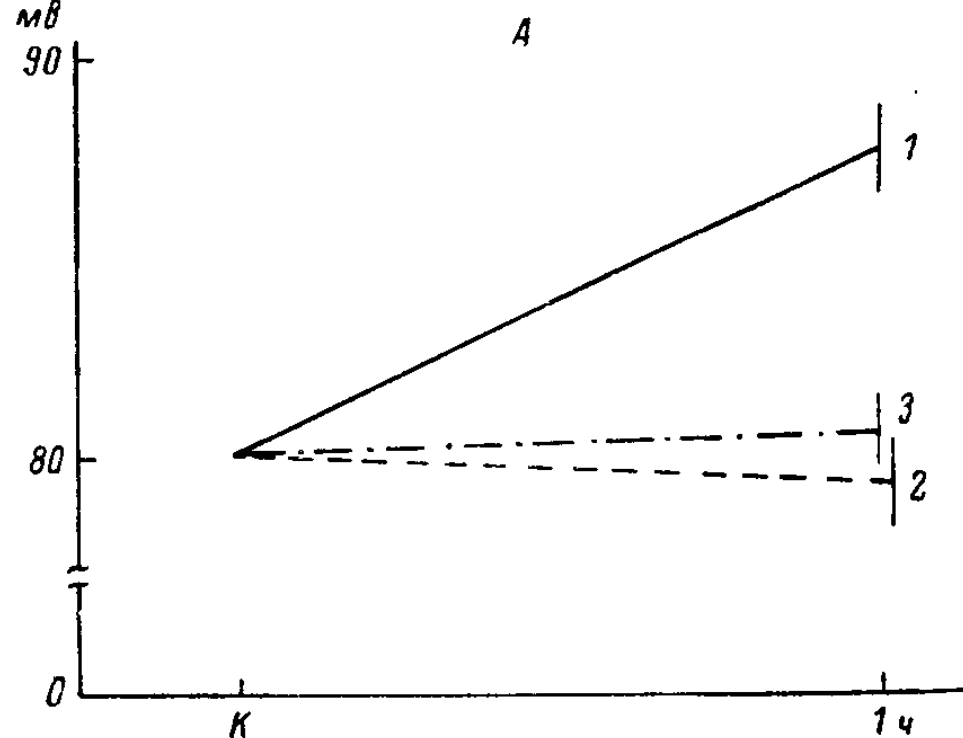


Рис. 16. Изменение связи между электрическими свойствами клеточной мембраны и биосинтезом белка в клетке в старости.

А — влияние актиномицина-*D* на развитие гиперполяризации мышечных волокон, вызываемой инсулином. 1 — инсулин; 2 — актиномицин-*D*; 3 — инсулин+актиномицин-*D*. К — контроль. Б — рост интенсивности биосинтеза РНК (1) и белка (2) в печени при воздействии гиперполяризации. Белые столбики — взрослые животные, заштрихованные — старые.

мицин и др.), предупреждает развитие гиперполяризации (рис. 16).

Все эти вещества блокируют разные этапы синтеза белка: одни — считывание информации с ДНК, дру-

гие — сборку белка в клеточной цитоплазме — в рибосомах. Они были использованы в дозах, которые сами по себе не изменяют электрического заряда клеточной мембраны, однако предупреждали его рост при активации синтеза белка.

Увеличение электрического заряда клеточной мембраны — гиперполяризация — изменяет многие важные свойства клетки: проницаемость многих веществ, включая и аминокислоты, нужные для построения белков: возбудимость клетки, энергетический потенциал клетки и др. Стойкое повышение МП тормозит деление клетки. В клетках старых животных возможная величина гиперполяризации меньше, чем у взрослых, и это сказывается на многих сторонах деятельности клеток. Кроме того, у старых животных меньшие дозы ингибиторов биосинтеза белка подавляют развитие гиперполяризации, т. е. в старости связь эта менее прочная.

Можно предполагать, что развитие гиперполяризации клеток связано с активацией биосинтеза определенного белка, влияющего на состояние ионных каналов. Об этом свидетельствуют результаты наших опытов о возможности перенесения эффекта с одной группы клеток на другие.

Нами было показано, что в клетке существует важный механизм саморегуляции: активация биосинтеза белка вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, а возникшая гиперполяризация по принципу обратной связи подавляет биосинтез белка. Система эта имеет очень важное значение, так как стабилизирует обмен и функцию клеток, не «позволяет» им безгранично делиться, активизировать биосинтез белка.

Мы показали это в следующей постановке опытов. Различными факторами в клетке активировался биосинтез белка, и на этом фоне через специальный электрод повышался заряд клеточной мембраны, т. е. развивалась ее гиперполяризация. Возникшая гиперполяризация сдерживала рост биосинтеза белка. Важно то, что сдерживающее, подавляющее влияние в большей мере выражено у старых животных. Это один из механизмов, ограничивающих систему биосинтеза белка в старости.

Возможны и принципиально другие условия в клетке — гиперполяризация может возникать первично, без предшествующей активации генетического

аппарата синтеза белка. В организме это достигается благодаря действию ряда физиологически активных веществ на мембраны, на состояние ее каналов, транспорт ионов. В опытах электрическим током воспроизводили рост величины МП. Различие в двух сериях опытов состояло в том, что в первом случае гиперполяризация вызывалась на фоне высокого синтеза белка; во втором — на фоне его нормального уровня. Во втором случае возникала резкая стимуляция генетического аппарата — росло содержание активного хроматина, синтез РНК и белков (рис. 16). У старых животных это активирующее влияние на все звенья системы синтеза белка выражено слабее, чем у взрослых. Следовательно, в зависимости от исходного состояния клетки гиперполяризация может активировать или подавлять синтез белка.

Итак, активирующие влияния с мембраны клетки на биосинтез белка у старых животных выражены меньше, чем у взрослых, а подавляющие, угнетающие — больше. Такой тип мембранно-геномных отношений может стать одной из причин ограничения возможностей биосинтетических систем, одним из механизмов старения. Говорят, что всякая научная истина проходит три этапа: на первом — «этого не может быть», на втором — «в этом что-то есть», а на третьем — «кто этого не знает». Хотелось бы, чтобы представление о мембранно-геномном механизме старения побыстрее прошли все эти три этапа.

От нейрона до мозга

У Козьмы Пруtkова есть афоризм: «Если у тебя опрошено будет: что полезнее, солнце или месяц? — ответствуй: месяц. Ибо солнце светит днем, когда и без того светло; а месяц — ночью» (Сочинения Козьмы Пруtkова. М., 1976. С. 325). Этому афоризму в какой-то мере долгое время соответствовало изучение старения мозга.

Исследователи обычно сосредоточивали свое внимание только на решающей роли изменения функции мозга в развитии старения организма. При этом забывалось, что с деятельностью центральной нервной системы, с ее пластичностью связаны процессы стабили-

зации, усиления жизнедеятельности организма, процессы витаукта. Мы стареем потому, что стареет наш мозг, однако мы живем долго потому, что этой способностью обладает наш мозг.

Важнейшие проявления старения организма связаны с нарушением деятельности мозга. Изменения с возрастом психики, высшей нервной деятельности, способности к анализу, сдвиги в поведенческих и эмоциональных реакциях, ухудшение памяти, снижение физической и умственной работоспособности, двигательной активности, репродуктивной способности, нарушение регуляции внутренней среды — вот далеко не все последствия старения мозга.

Вместе с тем существуют и иные взаимоотношения между деятельностью мозга и продолжительностью жизни. Благодаря особенностям обмена и функции мозга, благодаря процессам витаукта мозг может длительно поддерживать высокий уровень деятельности, совершенно регулировать процессы, направленные на повышение жизнедеятельности, увеличение продолжительности жизни. Это единство противоположностей и определяет сроки жизни.

Учеными доказана связь между совершенством регуляторных возможностей мозга и видовой продолжительностью жизни. Известный исследователь Г. Фриденталь нашел, что существует связь между видовой продолжительностью жизни и фактором цефализации, который он рассматривал как отношение массы мозга к массе тела или, вернее, к массе протоплазмы. Фриденталь утверждал, что более умный живет дольше. Однако эти взаимоотношения не так просты. Несмотря на относительность и ограниченность подобных расчетов, выявляется бесспорная закономерность: развитие мозга, совершенство нервных механизмов регуляции, определяя уровень процессов витаукта, несомненно влияют на видовую продолжительность жизни.

Существуют также прямые доказательства роли функции центральной нервной системы в развитии процессов витаукта, определяющих индивидуальную продолжительность жизни. Так, установлено, что у долгожителей длительно сохраняется высокий уровень важнейших функций мозга, выявляемых по характеру его электрической активности, уровню психической активности. О больших возможностях мозга у долгожителей

свидетельствует то, что с помощью тренировки у них можно достичь улучшения умственной и мышечной работоспособности.

Л. Н. Толстой в возрасте 82 лет писал: «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 квадратам расстояния от смерти» (Л. Н. Толстой. Дневники // Собр. соч. М., 1985. Т. 22. С. 146).

Самое главное в любом возрасте — уметь искать и стремиться, желать и радоваться. Говоря о внутреннем мире старого человека, о целесообразности продления жизни, Б. Шоу писал своему биографу: «Неужели Вы так ленивы или так ненаблюдательны, или (что маловероятно) настолько далеки от интеллектуальной жизни, что не замечаете, как много наслаждения дарует умственная активность и сколько страсти может обнаруживать интеллект?» (Б. Шоу. Полн. собр. пьес. М., 1980. С. 6).

Итак, наслаждение и страсть пожилого и старого человека — в высоком уровне его психической активности. Сохранение и развитие в старости интеллектуальной деятельности возможно благодаря мобилизации совершенных адаптационно-регуляторных механизмов.

О связи между продолжительностью жизни и функцией мозга свидетельствуют опыты ближайшей ученицы И. П. Павлова — М. К. Петровой. Она вызывала у подопытных собак систематические срывы нервной деятельности, т. е. то, что мы бы сейчас назвали стрессами. Оказалось, что у подопытных животных наступают ранние проявления старения, т. е. развивается преждевременное старение.

Старость незаметно подкрадывается к человеку. Сегодня уже не радует то, что вчера приносило удовлетворение; желаемое все труднее и труднее становится действительным. Да и сами желания, интересы все более и более ограничиваются.

У пожилых людей интеллектуальная деятельность основывается на способности справляться с широким кругом задач на основе богатого жизненного опыта. Американские психологи, исследуя людей умственного труда, получили картину стационарного состояния интеллекта в возрасте от 20 до 60 лет. Долговременное

исследование, проведенное на людях в возрасте 20—30 лет, а затем повторенное через 35—40 лет, не выявило снижения интеллектуальных способностей. Они пришли к выводу: значительное падение интеллектуальных возможностей, наблюдаемое среди пожилых людей, в большинстве случаев определяется болезнями, экономическими трудностями, социальной изоляцией, а не старением. Действительно, одной из наиболее распространенных причин изменения психики, памяти, эмоций является быстро прогрессирующий атеросклероз сосудов головного мозга, частота и тяжесть которого прогрессивно увеличивается с возрастом. Вот почему профилактика атеросклероза, основанная на рациональном образе жизни, двигательной активности, атеросклеротической диете, — одновременно и профилактика нарушений высшей нервной деятельности. Изменения психики, вплоть до слабоумия, вызывает так называемая болезнь Альцгеймера, порой возникающая у старых людей.

В старости наступает снижение памяти на текущие события при сохранности ее на события далекого прошлого. Вместе с тем Н. Б. Маньковский и А. Я. Минц показали, что если компонент механического запоминания в старости резко страдает, то логически смысловой сохраняется и приобретает особое значение. Старые люди сохраняют способность к системной памяти, позволяющей воспроизводить события. Эта внутренняя перестройка структуры памяти возникает на фоне процессов угасания функции мозга благодаря возникновению приспособительных механизмов.

Общепризнанно, что с возрастом снижается творческий потенциал человека. Однако нередко забывают и то, что творчество — не просто продуктивность труда, общая работоспособность, а какое-то самобытное, необычное, оригинальное решение поставленной задачи.

Многие ученые давно анализируют зависимость творческих способностей от возраста. Признано, что она неодинакова для разных видов творческой деятельности. Максимум творческих способностей выявляется раньше в абстрактных науках (математика, физика) и значительно позже в биологии, химии и др. До преклонных лет сохраняют высокий творческий потенциал художники, скульпторы. Достаточно вспомнить жиз-

непный путь Леонардо да Винчи, Микеланджело, Тициана, Сезанна, Репина, Коненкова и мн. др.

Образное восприятие окружающего, умение найти самое выразительное, характерное, — те черты восприятия, которые И. П. Павлов описывал как художественный тип, — сохраняются у человека дольше. Х. Леман считал, что выдающиеся открытия во многих областях науки делаются чаще всего людьми, которым несколько меньше или больше 40 лет, с возрастом вероятность таких открытий падает. На рис. 17 представлена кривая изменения творческих способностей по Леману, а также кривая изменения творческого потенциала ученых по Д. Пельцу и Ф. Эндрюсу. Они нашли, что один пик научного творчества бывает приблизительно в том возрасте, который указывал Леман, но примерно через 10—15 лет после первого пика наступает второй. Если деятельность связана с развитием собственных идей, возрастное снижение продуктивности наступает еще медленнее.

Научное творчество, как и любой вид творческой деятельности, глубоко индивидуально. Сто композиторов вместе не создадут «Лунной сонаты» Бетховена. В то же время научное творчество непременно коллективно. На современном этапе развития науки серьезная проблема может быть решена только большим коллективом, объединенным перспективной идеей. Вот почему так важны научные школы.

Обычно во главе научной школы становится выдающийся исследователь с большим опытом в прошлом и большими возможностями в будущем. Учитель не тот, кто учит, а у кого учатся. Опыт, приобретенный с возрастом, выдвинутая идея позволяют объединить, создать творческую обстановку. Эта способность, своеобразное «второе дыхание» приходят к зрелому ученому порой в очень солидном возрасте. Выдающийся английский физик Э. Резерфорд писал, что самое главное для учителя — научиться не завидовать успехам своих учеников, а это с годами становится все труднее. Вот почему создание научной школы — не только опыт, эрудиция, перспективы, но и талант общения с учениками, умение видеть в них лучшее. Чем старше становится исследователь, тем больше он нуждается в обратных связях, в получении свежей, необычной информации от своих учеников. Физиологические механизмы

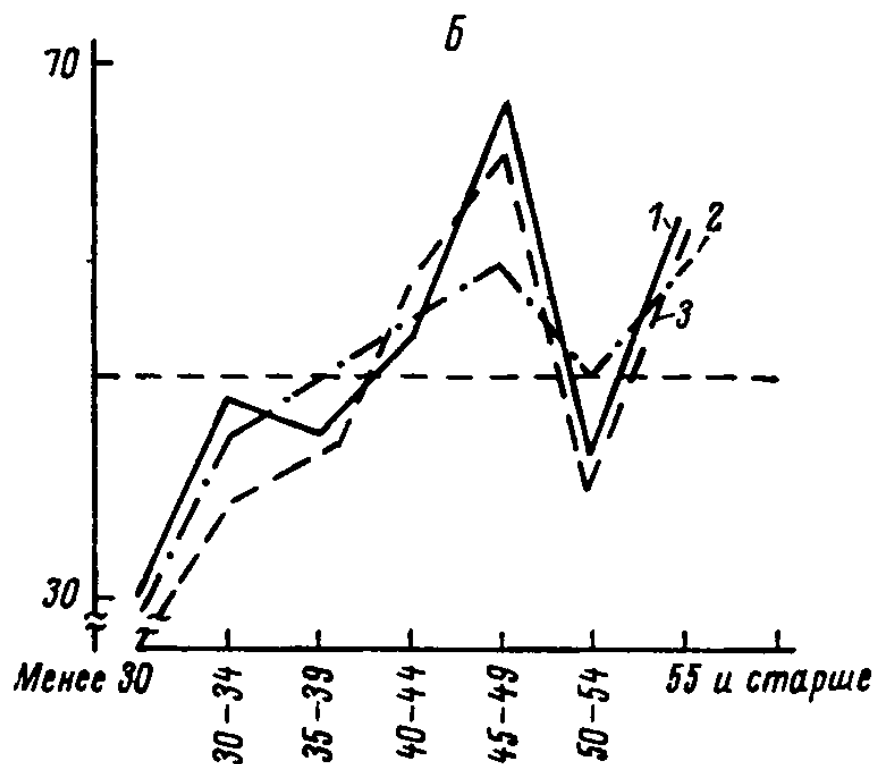
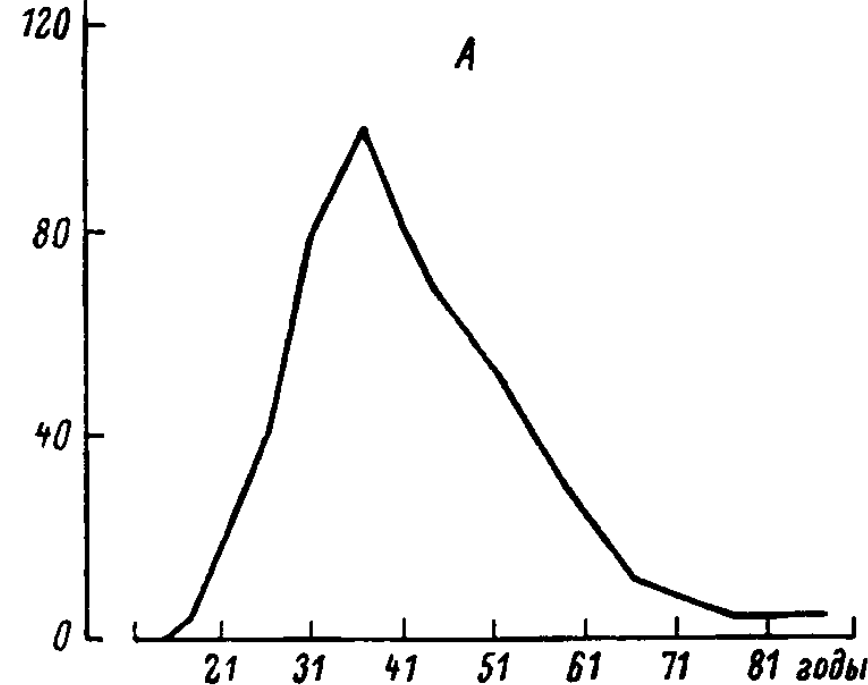


Рис. 17. Влияние возраста на творческую деятельность ученых.

А — кривая Лемана (1953 г.): максимум творческой активности отмечается в 35—39 лет; Б — кривая Пельца и Эндрюса (1973 г.): 1 — научный вклад; 2 — общая полезность; 3 — опубликованные статьи.

творчества сложны и во многом еще не выяснены. Важно подчеркнуть, что с возрастом часто страдает не творческая способность, а умственная работоспособность. Вот почему так важно экономизировать свой труд, сосредоточившись на самом главном.

Оценивая изменения творческой деятельности, следует иметь в виду, что не только, а часто и не столько, возраст определяет снижение творческого потенциала.

Люди, достигшие определенных творческих успехов, часто отвлекаются занятиями, не имеющими прямого отношения к их творческой деятельности: комитеты, комиссии, администрирование и др. Все эти отвлечения, да еще в условиях снижения подвижности основных нервных процессов, нередко ведут к резкому падению творческих возможностей. Очевидно, высокий и самобытный уровень творческой деятельности часто должен быть не показанием, а противопоказанием для привлечения исследователя, литератора, художника к организационной работе.

Для центральной нервной системы свойствен программный тип деятельности, благодаря которому организм работает не просто по типу «стимул—ответ». Выдающийся советский физиолог П. К. Анохин показал, что при встрече с меняющимися условиями среды в мозге формируется программа поведения и реакций организма. Эта программа изменяется в ходе деятельности организма на основе поступающей в центр информации о событиях, происходящих при осуществлении самой программы. Иначе говоря, возникшая в мозге модель поведения постоянно сверяется, корректируется происходящими событиями.

Наиболее общий итог старения мозга, определяющий сдвиги поведения и деятельности человека. — изменение центральной программы. Именно этим объясняется возникновение в старости неадекватных, парадоксальных реакций. У человека из-за изменений в мозге может сформироваться неверная, неадекватная модель ответа на возникшую ситуацию. К тому же благодаря сдвигам на этапе обратной связи программа может не изменяться, хотя вызвавшая ее ситуация уже изменилась. Все это ограничивает способность пожилого человека совершенно приспосабливаться к среде, порой вызывает монотонность, косность его реакций.

Знание глубинных механизмов старения мозга очень важно для разработки средств продления жизни, повышения трудоспособности, качества жизни пожилых людей. Структурной и функциональной основой мозга является нервная клетка — нейрон, число нейронов достигает у человека многих миллиардов. Нервные клетки контактируют друг с другом. Эти контакты называются синапсами. Количество синапсов в мозге огромно — 10^{15} — 10^{16} , и это определяет широчайшие возможности

нервной системы. Группы нейронов, объединенных в регуляции какой-либо функции, получили название нервных центров. Конечный итог старения — гибель нервных клеток. В результате функция многих нервных центров нарушается. Вместе с тем деятельность отдельных нервных центров страдает количественно меньше, чем наблюдающееся уменьшение числа нейронов. Это связано с развитием процессов витаукта: во-первых, структура нервных центров — множественность нейронных цепей, дублирование нервных связей — ограждает центр от грубых нарушений при гибели части нейронов; во-вторых, оставшиеся нейроны работают с нагрузкой, и это тоже в какой-то мере компенсирует их убыль.

Из мозга мышей разного возраста приготовили суспензию, и при подсчете оказалось, что общее число нервных клеток падает к старости более чем в 2 раза: с 5.5 млн. у молодых до 2 млн. у старых. Однако гибель нейронов неодинаково выражена в разных структурах мозга. Так, например, в ряде областей коры головного мозга число нейронов падает на 25—75%; в подкорковом образовании — голубом пятне — на 40%, в спинномозговых узлах — на 40%. В ряде же других структур — в продолговатом мозге, в некоторых ядрах гипоталамуса — число нейронов падает незначительно.

В мозге, кроме нервных клеток, расположены и так называемые глиальные клетки. Они относятся к соединительнотканым элементам, и роль их в деятельности мозга чрезвычайно велика. Они способствуют поддержанию обмена веществ в нервных клетках, обеспечивают межклеточный транспорт веществ, принимают участие в механизмах образования условного рефлекса, памяти и др. Так, показано, что при активной деятельности нервных клеток в них могут переходить белки, ферменты, нуклеиновые кислоты из глиальных клеток, тем самым поддерживая надежную работу нейронов. По мнению многих исследователей, при снижении числа нейронов нарастает количество глиальных клеток различных типов. На первых этапах феномен этот имеет приспособительное значение, так как поддерживает обмен веществ нервных клеток. Однако в дальнейшем он способствует нарушению межклеточных взаимоотношений. Для старения характерно появление в нервных клетках липофусцина — «пигмента

старости». Многие предполагают, что это настолько типично для старения, что может служить объективной мерой степени возрастных изменений нейронов.

Итак, при старении в мозге находятся практически неизменные нервные клетки; нейроны с признаками дегенерации, дистрофии; нейроны увеличенные, находящиеся в состоянии повышенной функции. Важно отметить, что для возрастных изменений нервных клеток характерны многие проявления витакта: гипертрофия нейронов, появление нервных клеток с несколькими ядрами, увеличение размера активных митохондрий, увеличение числа некоторых типов межклеточных контактов и др.

Следует еще раз указать, что гибель нервной клетки — заключительный акт вереницы событий. При старении, еще когда клетка функционирует, в ней наступают существенные изменения обмена, которые сказываются на ее деятельности. Особенно важно, что существенные сдвиги наступают в генетическом аппарате нервных клеток, в синтезе ряда белков. Изменяется структура хроматина — регуляторного прибора, в котором находится молекула ДНК и вся информация для построения белков, структур клетки. По мере старения изменяется соотношение белков, регулирующих активность хроматина; нарастает количество тех из них, которые подавляют, репрессируют отдельные гены. Более того, упрочняется связь между белками и ДНК, в результате чего затрудняется считывание генетической информации. Информация, заложенная в ДНК, в геноме считывается в виде рибонуклеиновых кислот (РНК). На их матрице и строятся будущие белки. В старости в нейроне снижается число синтезируемых разновидностей РНК, а число генов, ответственных за синтез определенных типов РНК — рибосомальной РНК, уменьшается на 40—50%. В старости появляются новые виды РНК, не встречающиеся у молодых. Отсюда оправдано предположение, что могут синтезироваться белки, не встречающиеся в другом возрасте и нарушающие функцию нервной клетки.

Изменение синтеза белка ведет и к нарушению энергетического обеспечения деятельности нервных клеток. При старении снижается активность основных путей генерации энергии — дыхания и гликолиза, падает содержание основного источника энергии — адено-

зинтрифосфорной кислоты. Эти сдвиги в энергетическом обеспечении, очевидно, объясняют недостаточность клеток при папряджении их функции, более грубые изменения в мозге при кислородном голодании, нарушении кровоснабжения.

Функция нервных клеток состоит в передаче, переработке и хранении информации. Важную роль в этом играет ПД — изменение электрического заряда мембраны. ПД генерируется в связи с ионными токами через клеточную мембрану. Ионный ток возникает вследствие открытия ионных каналов, и тогда ионы натрия, которых в клетке меньше, чем в межклеточном пространстве, начинают входить внутрь клетки, а ионы калия, концентрация которых в клетке больше, выходят из нее. Нервные клетки генерируют импульсы с большой частотой, и если не будет обратного тока ионов, то в конце концов нарушатся ионные соотношения и клетка перестанет работать. Существует специальный механизм — ионный насос, который накачивает ионы против градиентов их концентрации. Это требует значительных затрат энергии. Когда генерация ее в нейроне при старении падает, то неизбежно сужаются рабочие возможности нервной клетки. Действительно, у старых животных изменяются многие параметры ПД, биофизические свойства мембраны нейрона, его возбудимость. В мембране нервной клетки находятся ионные каналы — натриевые, калиевые, кальциевые. Как видно на рис. 18, в ответ на действие веществ, избирательно блокирующих ионные каналы, старый нейрон отвечает по-иному, чем нейрон взрослого животного. Существуют входящие и выходящие ионные токи. Современные методы исследования одиночного нейрона позволяют не только их установить, но и измерить. Оказалось, что в старом нейроне снижается выходящий ток калия, и это влияет на его возбудимость, на развитие торможения.

Нервная клетка воспринимает поступающую к ней информацию, перекодирует ее и передает через синапс. Основным проявлением старения нейронов является снижение их лабильности — нервные клетки в старости не могут воспроизводить столь высокие ритмы возбуждений, как молодые. Иными словами, в старости нервные клетки переходят на более низкий уровень восприятия и передачи информации.

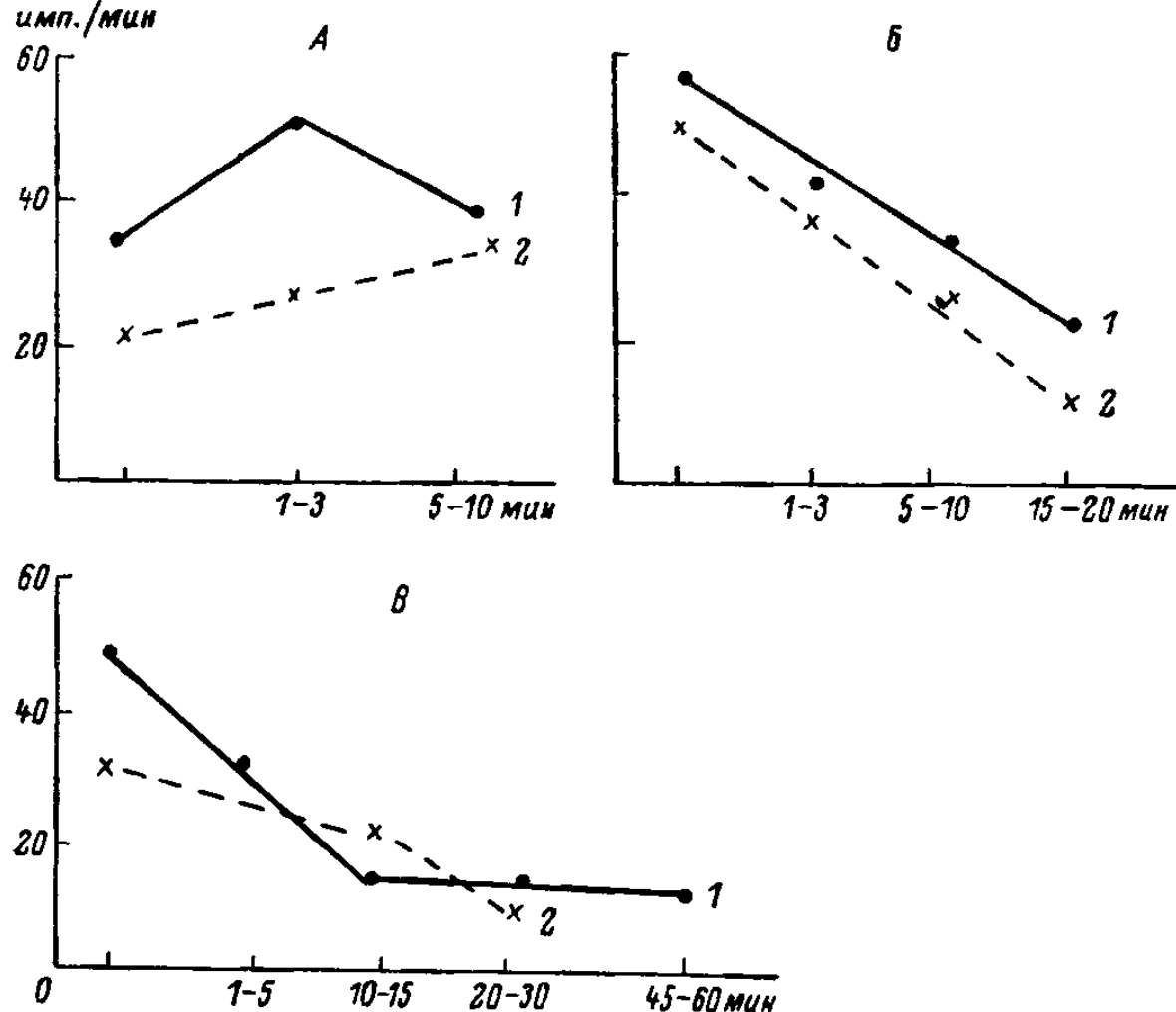


Рис. 18. Блокада ионных каналов, вызывающая неодинаковые изменения импульсной активности нейронов взрослых (1) и старых (2) животных. А — калиевые; Б — натриевые; В — кальциевые.

Например, мотонейроны спинного мозга — нервные клетки, посылающие «командную» информацию к мышцам, — могут воспроизвести у молодых животных 300 имп./с, а у старых — в 3 раза меньше — только 80—100 имп./с. Подобное снижение лабильности, сокращение диапазона возможного восприятия информации характерны и для отдельных нервных центров, и для всего мозга в целом. На электроэнцефалограмме (записи электрической активности мозга) с возрастом начинают преобладать медленные волны. В исследованиях на человеке можно провести пробу по определению лабильности его нервных центров. Для этого наносятся световые или звуковые сигналы определенной частоты, а на электроэнцефалограмме регистрируется их воспроизводимость. Так, было установлено, что нервные центры пожилых людей не могут воспроизводить столь частые ритмы по сравнению с молодыми. Н. П. Бехтерева полагает, что электрическая активность структур мозга — не только проявление их дея-

тельности, но и механизм поддержания высокой работоспособности нейронов. Вот почему замедление электрических ритмов может стать причиной снижения функциональной активности центров.

Общение нервных клеток друг с другом, нейронов с клетками других тканей происходит при помощи так называемых медиаторов, которые выделяются нервной клеткой, в различных синапсах. Это норадреналин, ацетилхолин, серотонин, γ -аминомасляная кислота и др. Изменения в энергетических процессах, в активности некоторых ферментов приводят к тому, что при старении в ряде структур мозга начинает страдать синтез медиаторов. Так, например, активность ферментов, принимающих участие в синтезе норадреналина, в ряде подкорковых центров снижается на 30—70%, на 20—30% падает его обновление. На 20—40% в ряде структур мозга снижается активность ферментов, синтезирующих ацетилхолин и серотонин. Важно, что эти сдвиги неодинаково выражены в разных структурах мозга, в разных нервных клетках одной и той же структуры. Количество находящегося в синапсе медиатора зависит от двух процессов — синтеза и распада. Во многих нервных центрах снижается распад медиаторов, что способствует его накоплению, а значит и реализации нервных влияний, т. е. имеет приспособительное значение. Реализация эффекта медиатора зависит также от состояния рецепторов — специальных приборов на клетке (чаще всего белковых молекул), с которыми соединяется медиатор и вызывает соответствующий специфический эффект. Сейчас существует ряд тонких методов, позволяющих определять, как изменяется количество различных рецепторов и их сродство к медиатору. При старении возникает довольно пестрая картина изменения рецепторов в нервных клетках мозга — количество рецепторов к одним медиаторам падает, к другим не изменяется, неодинаково изменяется и сродство рецепторов к медиаторам. На рис. 19 показаны данные О. А. Мартыненко о реакциях одиночного нейрона на действие медиаторов. Как видно, чувствительность старого нейрона к ацетилхолину, норадреналину, серотонину растет. Все это приводит к неодинаковому изменению функции различных центров в процессе старения, к перестройке деятельности мозга. В последние годы большое значение в химиче-

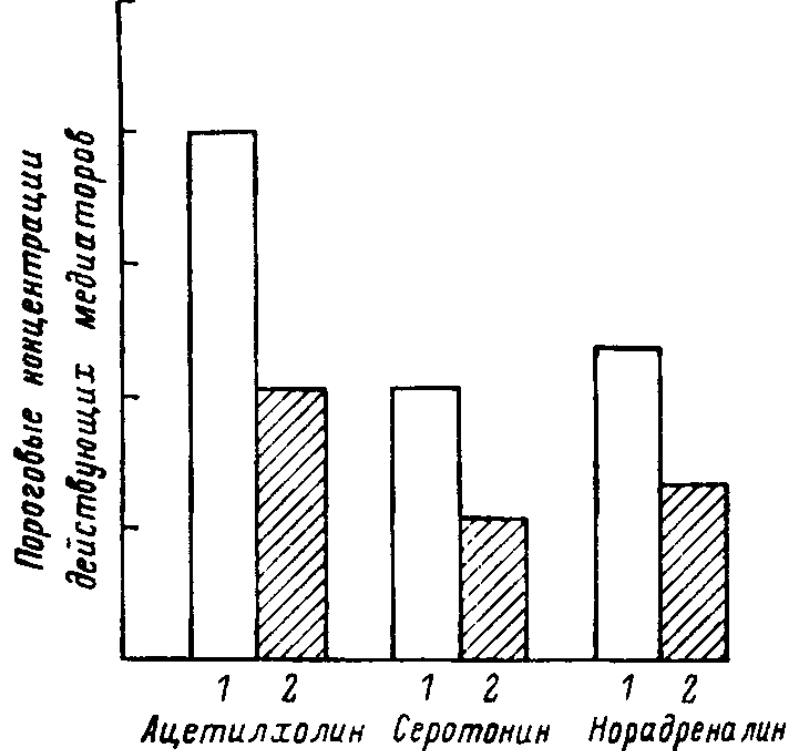


Рис. 19. Дозы медиатора, вызывающие сдвиги электрической активности нейронов.

1 — взрослые; 2 — старые.

ских процессах мозга придается так называемым нейропептидам. Содержание ряда нейропептидов в крови старых животных существенно изменяется. Серьезные сдвиги в их обмене происходят и в мозге. Все это влияет на возбудимость нервных клеток, на процессы памяти, поведение, эмоции.

Итак, нейрохимической основой возрастных изменений функции мозга являются сдвиги в обмене медиаторов, нейропептидов, в состоянии рецепторов, в работе ионных каналов и насосов.

Современная физиологическая техника, так называемый стереотаксический метод, позволяет вводить в разные нервные центры, в разные нейроны электроды, не вскрывая при этом мозга. Более того, введенные электроды могут длительно находиться в мозге животных, и потому удастся регистрировать состояние центров в процессе старения каждого отдельного животного. При помощи электродов регистрируются электрические явления в мозге или же раздражаются соответствующие структуры. Если вживить хемотроды (специальные микропипетки), то через них можно вводить химические вещества и наблюдать ответные реакции.

В процессе старения неодинаково изменяется возбудимость различных нервных центров — не изменя-

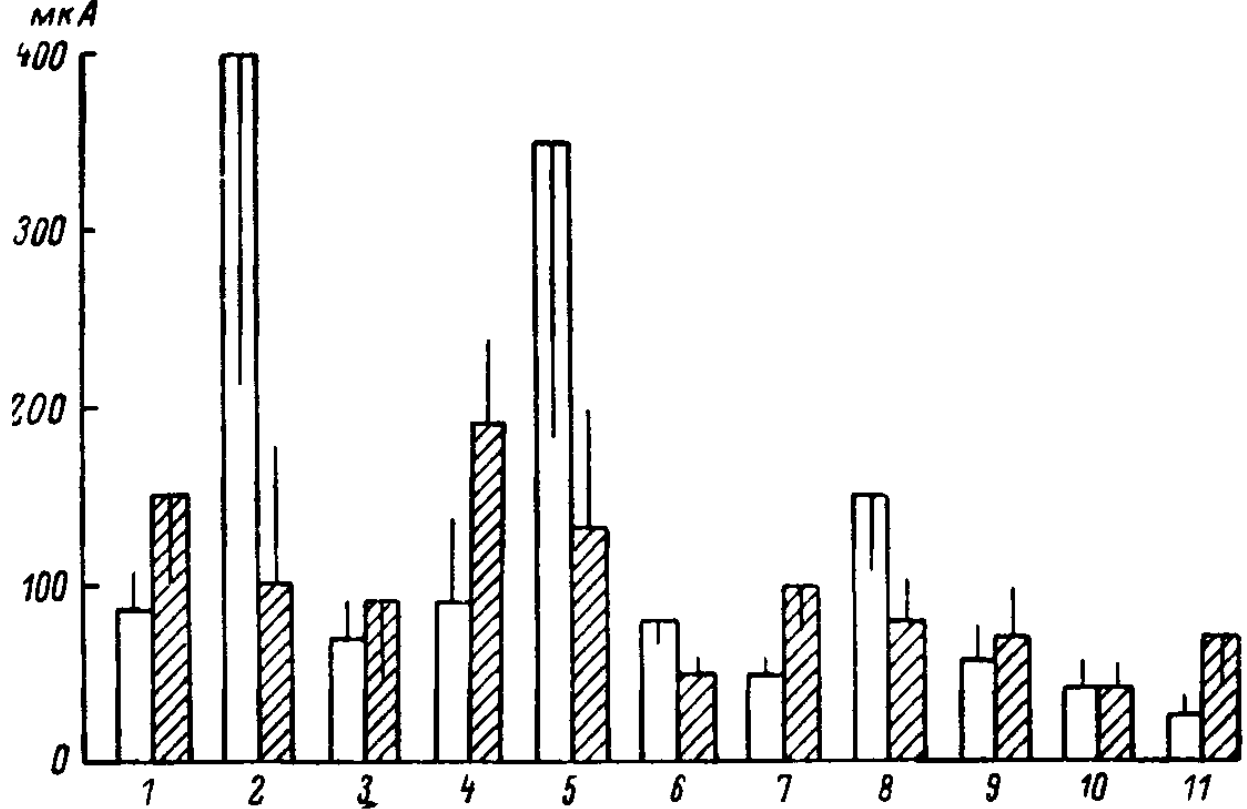


Рис. 20. Изменение электровозбудимости различных структур мозга в старости.

Светлые столбики — взрослые кролики; заштрихованные — старые. 1 — сенсомоторная область коры; 2 — грушевидная; 3 — дорсальный гиппокамп; 4 — медиальное ядро миндалины; 5 — центральное; 6 — передний отдел гипоталамуса; 7 — средний; 8 — задний; 9, 10 — ядра ретикулярной формации; 11 — продолговатый мозг.

ется, растет, падает (рис. 20). При старении сглаживается различие в возбудимости отдельных структур мозга, развивается изовозбудимость, т. е. разница в возбудимости между наиболее и наименее возбудимыми ядрами уменьшается. Показанный нами факт развития изовозбудимости может иметь большое значение для понимания механизмов возрастных изменений деятельности мозга, сдвигов в поведении, эмоциях. Изовозбудимость создает условия для более легкого распространения мозговых процессов, для нарушения поведенческих реакций, эмоций, для возникновения неадекватных ответов. Иными словами, соотношение между эмоционально-поведенческими и вегетативными реакциями и условиями окружающей среды страдает. Особенно отчетливо это выявляется в климактерический период и может стать причиной климактерических неврозов. В старости растет чувствительность ряда нервных центров к действию физиологически активных веществ — адреналину, ацетилхолину, некоторым гормонам. Этот рост может способствовать возникновению затяжных реакций.

Любой вид деятельности организма представляет собой системную реакцию, в которой участвуют многие нервные центры. Такой сложной системной реакцией является одно из основных проявлений жизни — движение. Произвольные движения возникают благодаря импульсам, идущим из двигательной области коры головного мозга по специальным нервным путям к мотонейронам спинного мозга. От них импульсация направляется к скелетным мышцам, и они сокращаются. Нам удалось показать, что при старении ослабевают возбуждающие и тормозные влияния коры головного мозга на нейроны спинного мозга (рис. 21). Снижается способность мотонейронов спинного мозга генерировать частые ПД, что сказывается на двигательной активности, способности длительно производить работу.

В регуляции движений существенное значение имеет группа подкорковых ядер мозга, объединенных под названием «экстрапирамидная система». Они принимают участие в регуляции сложных двигательных актов, вегетативных функций, эмоций. При старении изменяется возбудимость ядер экстрапирамидной системы. Поэтому у старых животных при меньших по сравнению со взрослыми силах раздражения отдельных ядер возникают нарушения движения, развивается дрожание. Очень важны связи этих ядер со структурой мозга, которая получила название черное ядро. От него по специальным путям к структурам экстрапирамидной системы направляется медиатор — дофамин. В старости страдает синтез и транспорт дофамина, и это приводит к нарушению функции экстрапирамидной системы. Если нарушения эти глубоки, то развивается заболевание — паркинсонизм, проявляющийся в скованности движений, дрожании.

Сложные движения реализуются при наличии противоположных актов — сгибания и разгибания, приведения и отведения и др. Это достигается благодаря существованию в мозге, в частности в спинном, реципрокных отношений между нервными центрами. Смысл их сводится к тому, что, когда один центр возбужден (центр сгибания), другой переходит в состояние торможения (центр разгибания). При старении нарушаются реципрокные отношения, что сказывается на координации и скорости смены движений, на лабильности нервного центра. Более того, падает и надеж-

НЕРВНЫЕ ЦЕНТРЫ

ОБРАТНЫЕ СВЯЗИ

ПРЯМЫЕ СВЯЗИ



СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ

Рис. 21 Возрастные изменения системы саморегуляции движения

ность нейронов, регулирующих двигательные акты. У старых животных после длительной деятельности они медленнее восстанавливаются.

Важное звено в системе регуляции движений — обратные связи от сухожилий и мышц. Здесь находится множество чувствительных нервных окончаний, и от них идет импульсация, информирующая нервные центры о ходе двигательного акта. Наступают существенные сдвиги и на этом этапе саморегуляции движений. Итак, сдвиги в двигательной активности — результат изменений во всех звеньях регуляции. Эти изменения сказываются на точности движений, на способности выполнять сложные двигательные комплексы, на мышечной работоспособности. Более быстрое развитие утомления в старости достаточно убедительно показано как в исследованиях на людях, так и в опытах на животных. В нашей лаборатории В. П. Замостьян доказал, что возрастные изменения в работоспособности связаны со сдвигами, происходящими в центрах: скорость утомления мышц при их прямой стимуляции у взрослых и старых животных не отличается.

Большое значение в регуляции деятельности организма имеет лимбическая система мозга. К ней относятся гиппокамп, миндалевидный комплекс, перегородка. Лимбическая система принимает участие в регуляции внутренних органов, эндокринных желез, в осуществлении многих эмоционально-поведенческих актов (пищевое, половое поведение, ярость, гнев, страх, удовольствие). Кроме того, гиппокамп играет большую роль в формировании кратковременной и долговременной памяти. В этих структурах лимбической системы наблюдается снижение количества нейронов на 10—20%, гибель многих нервных отростков, накопление липофусцина. В них существенно нарушается синтез норадреналина и серотонина, и это изменяет межнейронные взаимоотношения. Интересно, что сдвиги обмена медиаторов в лимбической системе более выражены, чем в новой коре, хотя лимбическая система эволюционно — более древнее образование.

Весь этот комплекс изменений отражается на функции лимбической системы, приводит к сдвигам в регуляции в процессе старения. При раздражении отдельных клеток гиппокампа реакция у старых животных выражена слабее, чем у взрослых. Важно, что изме-

няются связи структур лимбической системы между собой и с другими отделами мозга. Это исследовалось В. В. Безруковым: электроды вводились в две изучаемые структуры; одна из них раздражалась, а во второй определялись сдвиги в электрической активности. При старении неодинаково, более того, разнонаправленно изменяются влияния с одних структур мозга на другие: нарастают, ослабевают, не изменяются. Все это и создает количественно и качественно новый уровень внутрицентральных связей в процессе старения. В целом возрастные сдвиги лимбической системы приводят к изменениям памяти, соотношения различных эмоциональных реакций, к сдвигам регуляции эндокринных желез в состоянии внутренней среды организма.

Регуляция важнейших механизмов жизнеобеспечения организма осуществляется структурами ствола, и в первую очередь продолговатым мозгом. Давно известно, что при инсультах, опухолях особенно опасны нарушения функции продолговатого мозга. При этом наступают грубые изменения дыхания, вплоть до его остановки, резкое падение артериального давления, что часто приводит к гибели человека. Это связано с расположением здесь важнейших звеньев дыхательного и гемодинамического центров. Снижения надежности регуляции дыхания и кровообращения при старении во многом связаны со сдвигами в соответствующих центрах. Одно из важных проявлений витайкта — устойчивость к возможному «изнашиванию» нейронов продолговатого мозга.

Это вовсе не означает, что нервные клетки продолговатого мозга остаются в старости неизмененными. В них отмечаются различные структурные изменения, в частности отложение возрастного пигмента — липофусцина, изменяется обмен медиаторов. В результате нарушаются функции дыхательного и гемодинамического центров. Падает их лабильность, что выражается в замедлении ритма дыхания, затяжном характере реакций сердечно-сосудистой системы. Центры продолговатого мозга становятся менее восприимчивыми к обратной информации, поступающей к ним с органов дыхания, сердца и сосудов. Более того, некоторые изменения периодичности дыхания, которые у молодых людей — ненормальное явление, у пожилых встречаются в обычных условиях.

Итак, старение мозга — не просто угасание его деятельности, а сложная перестройка функции, не просто «количество», но и «качество». Стройная, научно обоснованная, специфическая система предупреждения снижения функций мозга — общая задача геронтологов, гигиенистов, клиницистов. Ведь изменение функции мозга — не только следствие, но и причина старения. Еще Х. Гуффеланд около 200 лет назад писал: «Среди влияний, укорачивающих жизнь, преимущественное место занимают страх, печаль, уныние, тоска, малодушие, зависть, ненависть» (Х. Гуффеланд. Искусство продлить человеческую жизнь. СПб., 1853. С. 184).

Вегетативная нервная система

Нервная деятельность — не только поведение, психика, движение, но и совершенная регуляция обмена и функции внутренних органов, обеспечивающих их приспособление к потребностям организма.

Еще в начале XIX в. было принято деление нервной системы на соматическую (анимальную) и автономную (вегетативную). Это соответствует разделению функций организма на соматические (двигательные реакции и др.) и вегетативные (пищеварение, кровообращение, дыхание, выделение, рост, размножение и др.).

Разделение нервной системы на соматическую и вегетативную вовсе не означает их противопоставления. Центральные нервные влияния реализуются при участии двух отделов вегетативной нервной системы: симпатического и парасимпатического.

В структурах лимбической системы, в гипоталамусе, происходит сложный синтез информации, поступающей из различных отделов центральной нервной системы, и в соответствии с ним выбор программы регуляции внутренней среды организма, реализуемой по путям вегетативной нервной системы, через гормональные влияния.

Вегетативная нервная система может не только стимулировать или угнетать деятельность внутренних органов, но и прямо регулировать метаболизм в клетке. Высшие вегетативные нервные центры через гипоталамус регулируют состояние эндокринной системы и по

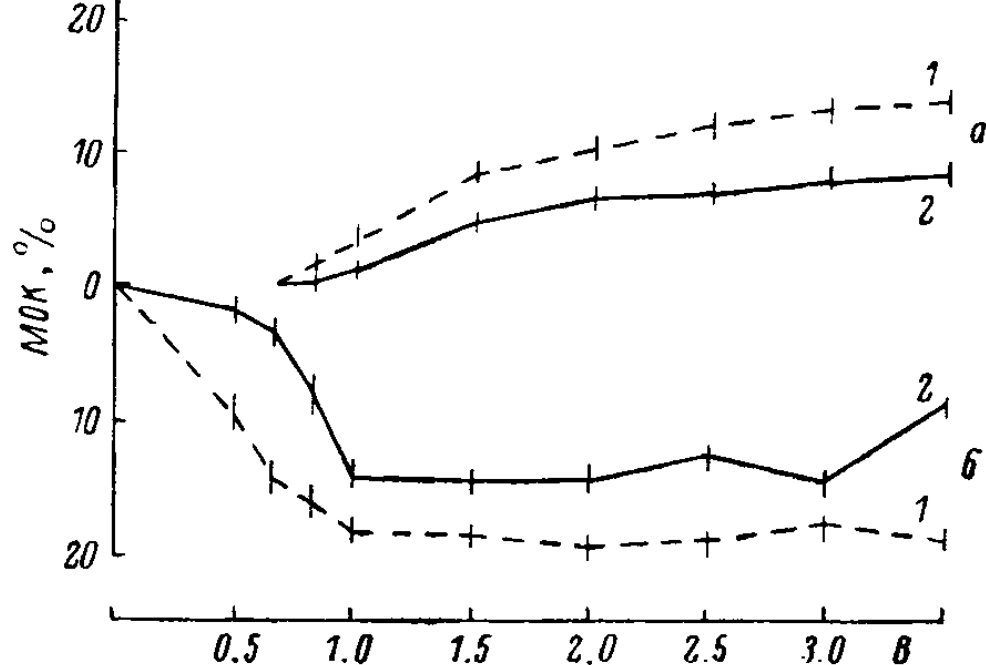


Рис. 22. Изменения минутного объема крови при раздражении симпатического (а) и блуждающего нервов (б).

1 — взрослые животные; 2 — старые.

мере эволюционного развития организмов этот нейрогуморальный контроль за деятельностью органов и клеток возрастает. Вот почему на пути изучения возрастных особенностей вегетативной регуляции функции могут быть раскрыты важнейшие механизмы старения.

В большом цикле работ нашей лаборатории были проанализированы как общие изменения вегетативных реакций, так и сдвиги в отдельных звеньях вегетативной нервной системы: в высших вегетативных центрах, вегетативных ганглиях, симпатических и парасимпатических влияниях на ткани, в обратной информации. Проведенные работы позволяют утверждать, что первичные изменения в нервных клетках, в различных структурах центральной нервной системы ведут к важным вторичным нарушениям в тканях и клетках организма.

Важнейший механизм старения — ослабление нервного контроля над деятельностью внутренних органов. Как видно на рис. 22, взятом из работы В. Г. Шевчука, для того, чтобы вызвать изменения деятельности сердца у старых животных, приходится раздражать симпатические и парасимпатические (блуждающий) нервы током большей силы. Этот эффект ослабления нервного контроля при старении — общебиологическая закономерность, так как он обнаружен нами у разных видов животных — крыс, кроликов, кошек, собак,

а также у человека. Механизм ослабления нервного контроля связан в этих случаях с тем, что при старении снижается синтез медиаторов, гибнет часть нервных окончаний. Это ослабление нервного контроля не только изменяет реакции внутренних органов, но и вызывает нарушение в них обменных процессов. Путь от центров к периферии обязательно прерывается в вегетативных ганглиях — симпатических и парасимпатических. Вегетативные ганглии — не просто передаточное звено, здесь может перерабатываться поступающая информация. При старении наступают структурные нарушения в клетках вегетативных ганглиев, уменьшается их возможность пропускать информацию, растет чувствительность к ряду физиологически активных веществ. Все это способствует возрастному изменению регуляторных влияний вегетативной нервной системы на органы и ткани.

Особое значение в регуляции внутренней среды организма придается сейчас так называемому висцеральному мозгу, лимбической системе и важнейшему отделу мозга — гипоталамусу, который объединяет нервную и гормональную регуляцию внутренней среды организма.

К лимбической системе относят многие структуры мозга — некоторые области коры головного мозга, гиппокамп, миндалевидный комплекс, перегородку и др. Одни исследователи включают гипоталамус в лимбическую систему; другие полагают, что это отдельная структура. Как бы то ни было через гипоталамус осуществляются многие влияния на внутреннюю среду организма, эмоции, поведение, идущие с лимбической системы. При старении наступают существенные молекулярные, структурные, функциональные сдвиги в отдельных структурах лимбической системы. Показано, что неравномерно изменяется их возбудимость, чувствительность к гормонам и медиаторам, количество клеток, обмен в них белка и др. Это все приводит к разрегулированию функции лимбической системы, к изменению оборонительных, ориентировочных, половых реакций, к изменению поведения, эмоций, памяти, надежности, регенерации внутренней среды. Очень важно, что в процессе старения изменяются влияния со структур лимбической системы на ядра гипоталамуса. Это нарушает интегративную деятельность мозга,

регуляцию гомеостаза. К сожалению, возрастные изменения лимбической системы еще недостаточно изучены.

Старение лимбической системы, гипоталамуса — пусковой механизм многих возрастных сдвигов в организме. Некоторые исследователи помещают биологические часы, считывающие ритм и ход возрастных изменений целостного организма, в гипоталамус.

Структура гипоталамуса сложна и неоднородна. Он представляет собой скопление 32 пар ядер, которые можно разделить на три группы: передние, средние и задние. Ядра гипоталамуса множественными путями связаны с другими отделами центральной нервной системы. Обширные нервные и сосудистые связи существуют между гипоталамусом и гипофизом. Через гормоны гипофиза гипоталамус регулирует функции желез внутренней секреции. Связь эта настолько существенна, что часто выделяется единая гипоталамо-гипофизарная система.

Много сведений о роли гипоталамуса в регуляции внутренней среды организма получено В. В. Безруковым в опытах с раздражением и разрушением его отдельных структур. При раздражении передних ядер гипоталамуса происходят изменения в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, увеличение секреции желудочных желез, усиление моторной деятельности желудочно-кишечного тракта, сдвиги в выделении гормонов поджелудочной, щитовидной, половых желез, коры надпочечников и др.; при раздражении группы задних ядер — учащение ритма сердечных сокращений, сужение сосудов, торможение моторики кишечника, увеличение содержания катехоламинов в крови, сахара в крови и др. При разрушении гипоталамуса или его отделов отмечены нарушения основных видов обмена веществ, терморегуляции, репродуктивной функции, многих поведенческих реакций и др.

Гипоталамус через гормональные и нервные механизмы может оказывать влияние на генетический аппарат, биосинтез белка в клетках. При старении этот важный механизм ослабляется, что существенно влияет на состояние обмена веществ в клетках.

Со временем стали накапливаться данные о том, что нарушение функции гипоталамуса играет большую роль в механизме развития вегетативных неврозов, ар-

териальной гипертонии, атеросклероза. В. М. Дильманом было много сделано для доказательства того, что гипоталамус включает нейрогормональные сдвиги в организме, ведущие к развитию климакса, старения. От состояния гипоталамуса будет зависеть характер развития климактерического периода, его плавное, нормальное, физиологическое течение или же патологическое, сопровождающееся существенными сдвигами во всей системе нейрогормональных влияний, развитием патологии.

Исключительная роль гипоталамуса в регуляции вегетативных функций организма, сходство ряда проявлений нарушения деятельности гипоталамуса и старения, его роль в возникновении климакса привели исследователей к представлениям о гипоталамическом механизме старения. Однако по сей день высказываются прямо противоположные представления о характере возрастных изменений в гипоталамусе. Так, Н. Б. Маньковский, А. Я. Минц, И. Н. Борисов и др. утверждают, что при старении функция гипоталамуса ослабевает. По мнению В. М. Дильмана, при старении развивается рост активности гипоталамуса.

Гипоталамус — чрезвычайно сложная структура мозга, и на современном этапе знаний следует стремиться связать те или иные сдвиги с отдельными ядрами гипоталамуса. Кроме того, нельзя забывать и о возможной роли в возникновении многих клинических нарушений, «числящихся» за гипоталамусом, других структур лимбической системы. Отсюда вывод: необходимо прямое экспериментальное изучение возрастных изменений структур гипоталамуса.

С этой целью в работах нашего коллектива были использованы методы стимуляции отделов гипоталамуса, введения в них физиологически активных веществ, регистрации электрической активности структур гипоталамуса, определения в нем ряда обменных процессов и др. Все это позволило выявить особенности старения гипоталамуса. Оказалось, что возбудимость различных отделов гипоталамуса с возрастом изменяется неодинаково. Возбудимость заднего и переднего гипоталамуса растет, среднего падает. При этом как бы выравнивается возбудимость различных ядер. О неравномерных изменениях свидетельствуют различия в структуре отдельных ядер гипоталамуса при старе-

нии. В одних ядрах количество нервных клеток к старости существенно падает, в других не изменяется. Чрезвычайно важно, что любая системная реакция осуществляется обычно при участии не одного ядра гипоталамуса, а как минимум нескольких. Отсюда первый вывод: из-за разнонаправленных изменений функции отдельных ядер гипоталамуса наступает его разрегулирование и в результате этого нарушение приспособительных реакций организма.

Важную информацию можно получить при подробном анализе возрастных особенностей сдвигов, вызываемых при стимуляции гипоталамуса. Так, известно, что раздражение разных структур гипоталамуса ведет к изменению артериального давления. Оказалось, что одна и та же реакция — рост артериального давления — может возникать у животных разного возраста за счет неодинакового соотношения работы сердца и тонуса сосудов. У старых животных стимуляция гипоталамуса чаще ведет к росту сердечного выброса, чем у взрослых. Отсюда второй вывод: при старении качественно изменяются реакции, вызываемые гипоталамусом. Эти качественные особенности гипоталамической регуляции определяют важные механизмы старения организма.

Ядра гипоталамуса высокочувствительны к ряду физиологически активных веществ — к гормонам, медиаторам. Благодаря этому достигается обратная связь (отрицательная или положительная) в системе нейрогормональной регуляции — сдвиги концентрации гормона в крови активируют или подавляют активность соответствующих гипоталамических ядер. В результате этого адаптивно изменяются влияния гипоталамуса на состояние эндокринных желез. В. В. Безруков и Р. П. Белоног показали, что у старых кроликов и людей меньшие количества гормонов (адреналина, инсулина, половых гормонов) вызывают изменения электрической активности. По данным В. М. Дильмана, в процессе старения снижается чувствительность гипоталамуса к ряду гормонов. Специальный анализ показал, что чувствительность одного и того же ядра гипоталамуса к разным гормонам и разных ядер к одному гормону может изменяться неодинаково. Более того, в старости извращается реакция гипоталамуса на гормональные воздействия. В. Н. Никитин показал, что

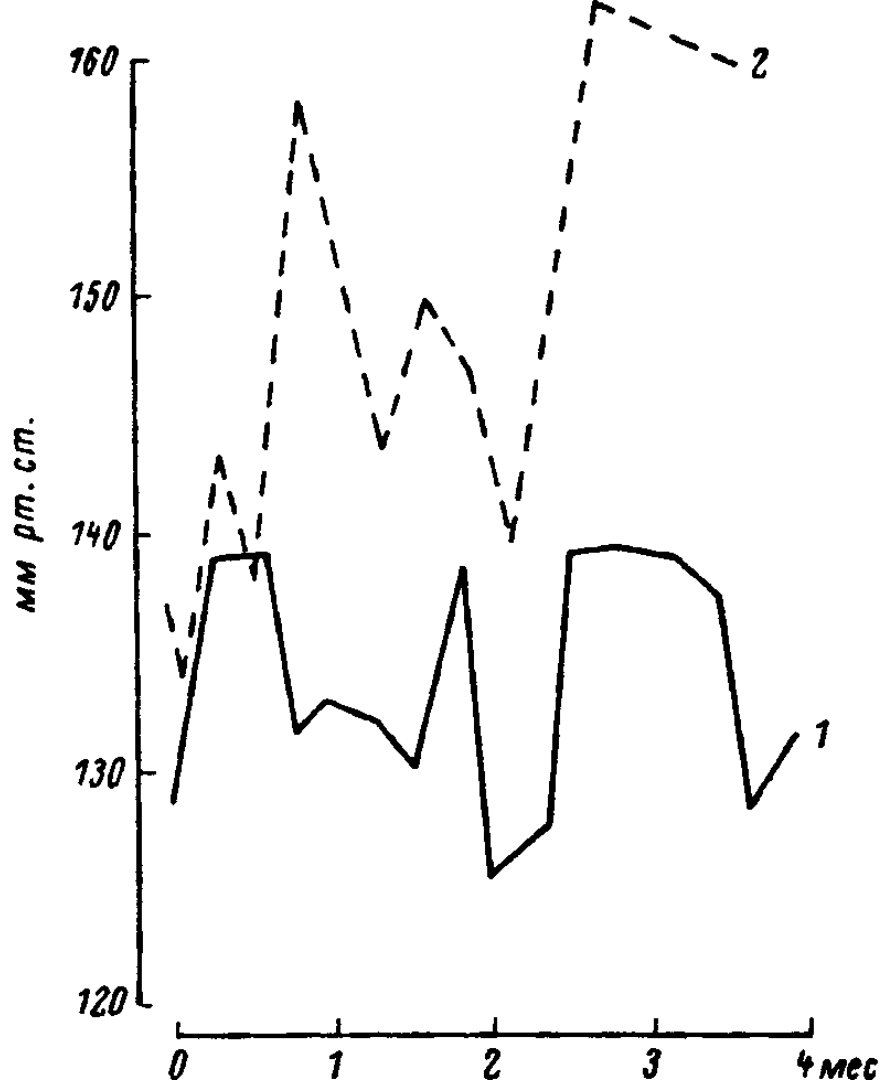


Рис. 23. Влияние повторного раздражения гипоталамуса на уровень артериального давления у взрослых (1) и старых (2) кроликов.

гормон коры надпочечников — кортикостерон — в старости может не угнетать выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ), стимулирующего эту железу, а усиливать его образование. Отсюда третий вывод: при старении развивается гипоталамическая дезинформация. Из-за изменения чувствительности гипоталамус получает неверную информацию о состоянии внутренней среды организма, что ведет к нарушению гипоталамической регуляции.

Часто возникают ситуации, требующие напряженной деятельности гипоталамуса. Это возникает при повторных стрессах, эмоциональных перенапряжениях и др. В опытах напряженную деятельность гипоталамуса можно вызвать длительным раздражением его структур электрическим током. У старых животных при этом возникают более грубые нарушения. В деятельности сердечно-сосудистой системы развивается артериальная гипертония, возникают инфаркты миокарда (рис. 23). Отсюда четвертый вывод: при старе-

нии снижается надежность гипоталамической регуляции.

Гипоталамус множеством нервных путей связан с другими отделами мозга. Это как бы выходные ворота для поступления регуляторных влияний с мозга на эндокринную систему и вегетативную нервную систему. В нашем коллективе показано, что при старении изменяются влияния с коры головного мозга, с ряда образований лимбической системы на гипоталамус. Отсюда пятый вывод: возрастные изменения гипоталамической регуляции в ряде ситуаций могут быть связаны не с изменением в самом гипоталамусе, а в других структурах мозга, реализующих свое влияние через гипоталамус.

Итак, возникающие с возрастом адаптационно-регуляторные сдвиги, способствующие сохранению гомеостаза, процессы витаукта связаны с возрастной динамикой лимбической системы гипоталамуса. Однако, когда в гипоталамусе нарастают возрастные сдвиги, это становится важным механизмом старения всего организма.

Нейронный транспорт веществ

Бернард Шоу писал: «Если в поисках истины исследователь будет все более и более дробить изучаемое явление, то он рискует узнать все... ни о чем» (Полн. собр. соч. М., 1980. Т. 6. С. 117). Это предупреждение важно и для современного биолога; каким бы он ни был — «молекулярным» или «клеточным» — он все равно должен оставаться биологом, т. е. представлять себе общий биологический смысл изучаемого явления, не терять из виду соотношение частного и общего. Вот почему наряду с изучением глубинных механизмов старения так необходима общая характеристика его течения. Для такого подхода важно представление о трофике, о ее нервной регуляции — учении, выдвинутом и разработанным классиками отечественной физиологии И. П. Павловым, Л. А. Орбели, Г. В. Фольбортом, А. Д. Сперанским.

И. П. Павлов подчеркивал, что каждый орган находится под тройным контролем: функциональных нервов, вызывающих или прекращающих деятельность ор-

гана; сосудистых нервов, регулирующих тонус сосудов; трофических нервов, оказывающих влияние на обменные процессы в тканях. Трофические процессы — это весь комплекс явлений в тканях, определяющий ее структуру и функцию, это прежде всего пластическое обеспечение функции.

Существуют две группы фактов, сопоставление которых должно было бы привести к закономерному выводу: в механизме старения клеток и тканей важное значение имеют возрастные изменения регуляции их трофики. С одной стороны, имеются клинические наблюдения о множественных, легко заметных трофических нарушениях при старении (выпадение волос, зубов, сухость кожи, трофические язвы и др.). С другой стороны, экспериментальные факты, свидетельствующие о том, что при нарушении трофической иннервации возникают изменения, во многом напоминающие сдвиги при старении организма.

Большим комплексом работ нашего коллектива было доказано, что важнейшим механизмом старения является ослабление нервного контроля над деятельностью тканей. Есть два типа нервных влияний — срочных, осуществляемых в доли секунды, и медленных, осуществляемых благодаря так называемому аксонному транспорту веществ. Оба типа изменяются при старении, и ряд нарушений в органах — следствие изменения нервно-трофического контроля.

Аксон — отросток нервной клетки. По яему движутся вещества от тела нервной клетки к нервным окончаниям, и наоборот — от нервных окончаний к телу нервной клетки. Это и есть аксонный транспорт веществ. Скорость движения различных веществ неодинакова — от 4 до 500 мм/сут. С аксонным транспортом движутся молекулы РНК, белка, отдельные органоиды клетки, везикулы, заполненные медиатором и др.

При старении (рис. 24) существенно замедляется скорость аксонного транспорта белков. В опытах на крысах через тончайшую микропипетку в моторные нейроны спинного мозга взрослых и старых крыс вводилась меченная по углероду аминокислота лейцин. В теле нервной клетки она включалась в белки и затем скорость их движения определялась в аксоне. Снижение скорости аксонного транспорта в старости связано с возрастными изменениями энергетики, нервной

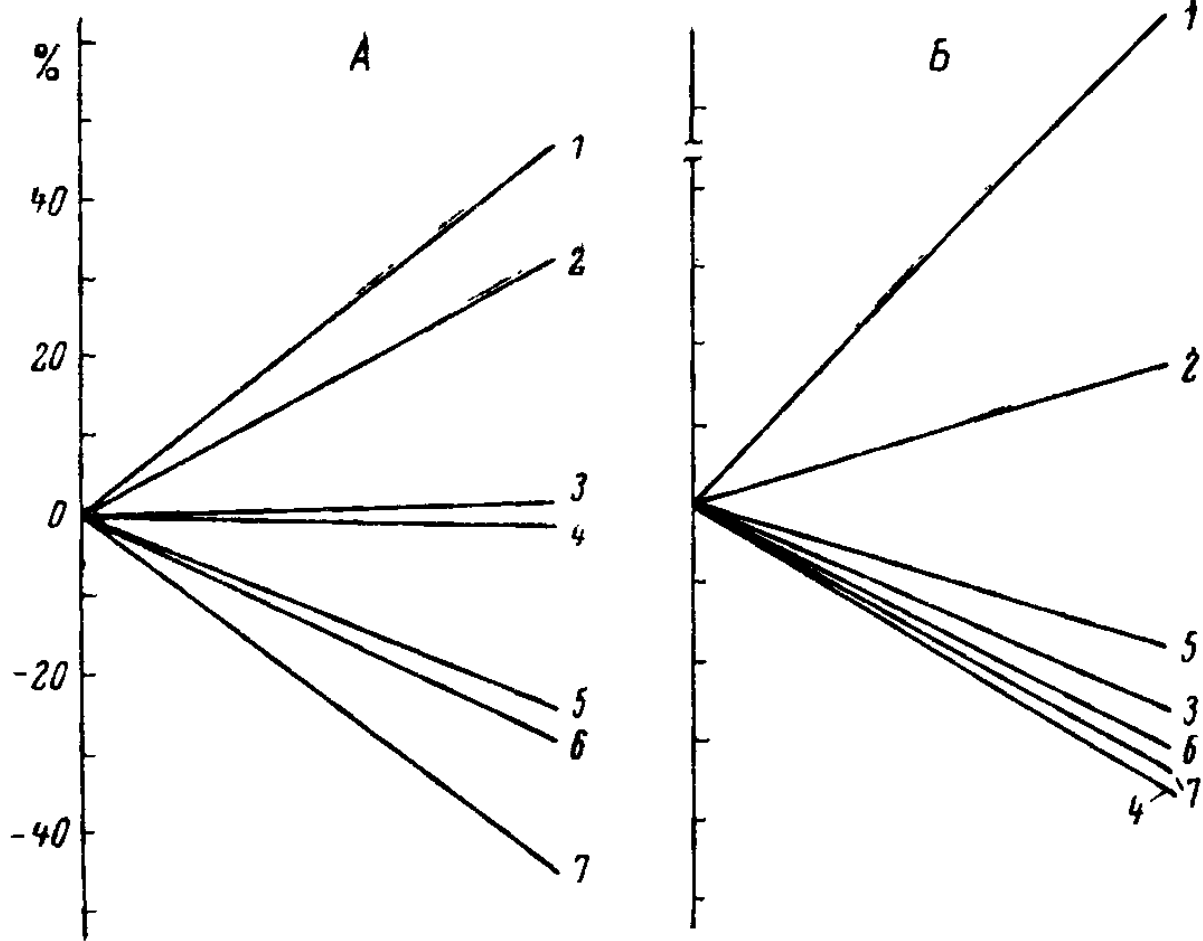


Рис. 24. Влияние различных факторов на скорость транспорта веществ в аксонах мотонейронов спинного мозга у взрослых (А) и старых (Б) крыс.

1 — эстрадиолдипропионат; 2 — тестостеронпропионат; 3 — гипоксия («высота» 6000 м, $P=340$ мм рт. ст.); 4 — 2,4-динитрофенол (6 мг/кг); 5 — кастрация; 6 — гидрокортизон; 7 — стимуляция вентромедиального ядра гипоталамуса. Исходная скорость аксонного транспорта веществ у взрослых — 408.0 ± 10.9 , у старых — 217.0 ± 11.3 мм/сут.

клетки, с транспортом ионов через клеточную мембрану.

Аксонный транспорт, как и любое движение, требует затрат энергии — АТФ; для него необходимы ферменты, расщепляющие АТФ, сократительные белки, ионы кальция. Как видно на рис. 23, в условиях кислородного голодания (подъем животных на высоту 6000 м) скорость аксонного транспорта снижается только у старых животных. Синтез АТФ происходит в ходе окислительных процессов в митохондриях. С возрастом во многих нервных клетках падает число митохондрий, снижается количество АТФ. Есть вещества, специфически влияющие на митохондрии, обесценивающие энергетическую «стоимость» окислительных процессов, препятствующие синтезу АТФ. К ним относится 2,4-динитрофенол, разобщающий процессы окисления и фосфорилирования. У старых животных меньшие дозы этого вещества замедляют скорость аксотока.

В регуляции аксонного транспорта большое значение имеет важнейший внутриклеточный посредник — циклический 3', 5'-АМФ (цАМФ). Образовавшись в клетке при участии фермента аденилатциклазы, цАМФ активирует протеинкиназу, а та в свою очередь фосфорилирует белки, в частности белки кальциевых каналов мембраны. Это приводит к усилению кальциевого тока в клетку, к активации механизмов аксонного транспорта. Действительно, нам удалось показать, что усиление синтеза цАМФ в нейронах старых животных ускоряет аксонный транспорт, блокада кальциевых каналов замедляет его.

Возрастные изменения аксонного транспорта — важный механизм сдвигов нервной регуляции. Во-первых, с аксонным транспортом движутся вещества, необходимые для построения самой нервной клетки. Сдвиги в аксонном транспорте могут стать одной из причин нарушения нервной клетки. Во-вторых, с аксонным транспортом текут вещества и везикулы, необходимые для осуществления передачи информации через синапс. Сдвиги в аксонном транспорте могут стать одной из причин нарушения передачи информации с одной клетки на другую, нарушения синаптического проведения. В-третьих, с аксонным транспортом движутся вещества (многие называют их трофогенами), которые передаются из нейрона в иннервируемую клетку (мышечную, секреторную и др.). Они регулируют обмен веществ, трофику иннервируемых органов. Сдвиги в аксонном транспорте могут отразиться на доставке трофогенов и быть одной из ведущих причин нарушения трофической регуляции в старости. В-четвертых, для того чтобы клетка жила долго, она должна обновляться. Такое обновление происходит у делящихся клеток. Аксонный транспорт веществ в определенной мере способствует обновлению нервной клетки, и его нарушение может стать одной из причин ее старения.

Аксонный транспорт может изменяться не только количественно, но и качественно: может изменяться соотношение движущихся белков; появляются белки, ранее не синтезируемые в нервной клетке. Этот сдвиг — результат изменения регулирования генома в нейроне. Возникнув, он влияет на динамику старения нервных клеток и иннервируемых тканей.

Можно полагать, что поиск веществ, лекарственных препаратов, регулирующих аксонный транспорт, будет оказывать оптимизирующее влияние на обмен веществ и функцию мозга, на старение организма.

Аксонный транспорт — один из примеров транспортных систем, существующих в любой клетке. Для многих типов клеток показано существование системы микроканалцев, обеспечивающих транспорт определенных веществ в определенном направлении. Благодаря этой транспортной системе достигается высокая экономичность, совершенная организация процессов в клетке; осуществляются связи между органоидами, которые по «клеточным расстояниям» могут находиться далеко друг от друга. При старении часть микроканалцев исчезает, другие фрагментируются и т. п. — наступает разобщение событий, происходящих в различных местах клетки. В результате нарушений транспортных связей клетка начинает терять целостность своей функции, перестает существовать как единая саморегулирующаяся система, гибнет. Отсутствие необходимой связи, передачи информации с одного блока на другой, последовательной передачи изготавливаемого продукта неизбежно нарушит работу любого конвейера на любом, пусть самом современном производстве. Совершенство в саморегулирующейся системе — живой или неживой — это надежность передачи, хранения, переработки информации.

Нами совместно с С. А. Таниным и В. И. Марцинко удалось показать, что аксонный транспорт веществ регулируется гормонами, и при старении это регуляторное влияние изменяется (рис. 24). Так, введение половых гормонов — тестотеронпропионата, эстрадиолдипропионата — ускоряет аксонный транспорт, а гидрокортизона — подавляет. Это влияние гормонов может быть связано как с их действием на энергетические процессы в нервных клетках, так и с контролем за образованием транспортируемых веществ. В старости гормональный контроль над транспортными механизмами изменяется (рис. 24). Интересно, что кастрация — удаление половых желез — значительно замедляет ток веществ у взрослых самцов и мало влияет у старых. Это связано с тем, что в старости снижена активность половых желез, и их удаление не приводит к столь выраженным сдвигам. Можно полагать, что одна из при-

чин ослабления аксонного транспорта в старости — изменение гормонального контроля.

Нам кажется, что этими работами обосновывается новый механизм нейрогормональных влияний. При активации гипоталамуса усиливается синтез тропных гормонов гипофиза. Они усиливают секрецию гормонов других желез — половых, надпочечников, щитовидной. В свою очередь гормоны этих желез действуют на нервные клетки, изменяя аксонный транспорт. Действительно, как видно на рис. 24, раздражение гипоталамуса изменяет скорость аксонного транспорта. Причем в старости степень этого контроля ослабевает. Так возникает единство нервного и гормонального.

Л. А. Орбели существенное значение в нервной регуляции трофики придавал симпатической нервной системе. В классическую физиологию вошел так называемый феномен Орбели—Гинецинского — увеличение амплитуды (силы) сокращения утомленной скелетной мышцы при раздражении симпатического нерва. Свое влияние симпатический нерв оказывает через норадреналин, выделяющийся в его окончаниях и с кровью попадающий к мышечным волокнам. В. П. Замостьян показал, что при старении ослабевает трофическое влияние симпатического нерва на скелетные мышцы. Для того чтобы вызвать феномен Орбели—Гинецинского у старых животных, приходится раздражать симпатический нерв током большей силы. Ослабление симпатических трофических влияний на ткани в старости существенно изменяет их энергетический и пластический обмен.

Итак, ослабление нервной регуляции — трофической, пусковой — становится важным механизмом старения. Это приводит к изменению реакций органов и тканей, к нарушениям обмена и функции клеток. В старости нарастает «автономность» клеток и тканей порой в ущерб целостному организму, возникает противоречие между потребностью организма и возможностью его отдельных органов.

Нейронный транспорт — только один из примеров целенаправленного транспорта веществ в любой клетке. За видимой, казалось бы, беспорядочностью расположения и движения органоидов внутри клетки скрывается упорядоченная система микротубул, обеспечивающая транспортные связи между отдельными клеточ-

ными блоками. Ее нарушение неизбежно скажется на обмене веществ в клетке, ибо в само понятие «обмен» включается и транспорт веществ. Эта внутриклеточная система является прообразом сердечно-сосудистой системы, обеспечивающей транспорт веществ, регуляторов в организме. Мы уже привыкли анализировать изменения клетки во времени, но еще мало используем характеристику ее сдвигов в пространстве. Есть основания утверждать, что нарушение транспортных систем, пространственно-транспортные сдвиги — важный механизм старения не только нейронов, но и других клеток.

Нейрогормональный контроль

Современная наука пытается выяснить физиологические механизмы поведения, эмоций, инстинктов, памяти. Однако она еще далека от того, чтобы понять, почему один человек гениален, а другой примитивен; почему один страстен, а другой холоден. В поиске этих механизмов, так же как и в анализе приспособительных возможностей организма, большое внимание уделяется гормонам.

Гормоны — физиологически высокоактивные вещества. Они синтезируются в железах внутренней секреции, оказывают также регуляторное влияние на все важнейшие стороны метаболизма клеток, включая и генетический аппарат, биосинтез белка. Роль гормонов в регуляции деятельности организма так велика, что недостаток или избыток ничтожного их количества может стать причиной грубых нарушений в организме, болезней, резких изменений психики, поведения, эмоций, ослабления работоспособности.

Пожалуй, ни в одной другой области геронтологии исследователи не были так категоричны, как при изучении роли желез внутренней секреции в механизме старения. Подкупало внешнее сходство явлений: удаление ряда желез вызывает сдвиги в организме, напоминающие признаки старения, а введение гормонов, экстрактов желез, их подсадка во многом восстанавливают уровень деятельности организма. Это привело к тому, что в последние годы пристальное внимание исследователей привлекают возрастные изменения гор-

мональной регуляции, используются новые методические возможности, накапливается большой фактический материал. Представление о снижении концентрации всех гормонов в крови оказалось неверным. Концентрация половых гормонов, гормонов щитовидной железы, некоторых гормонов гипофиза к старости падает; содержание гормонов коры надпочечников — альдостерона, кортизола — не изменяется, а концентрация многих гормонов гипофиза — аденокортикотропного гормона (АКТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) — в старости растет. Каждая клетка находится одновременно под контролем многих гормонов, и характер этого влияния сложно изменяется (рис. 25).

Принципиально важен системный подход, анализ гормональных механизмов с позиций саморегуляции. В подавляющем большинстве случаев, анализируя возрастные изменения, исследователи ограничивались характеристикой деятельности железы, секреции того или иного гормона. Вместе с тем, чтобы объяснить возрастные изменения гормональной регуляции, необходимо для каждого из ее типов проследить сдвиги в разных звеньях цепи нейрогормональной саморегуляции: гипоталамо-гипофизарный контроль железы (образование и выделение гормонов) — транспортные формы гормона в крови — обмен гормона в ткани — реакция тканей на действие гормона (прямая связь) — влияние гормонов на центры (обратная связь) и др.

Сложнейшие взаимоотношения между нервной и эндокринной системами определяются, как мы уже указывали, функцией гипоталамуса, его нейросекреторной деятельностью. В составе нейросекрета много посредников, активизирующих или угнетающих гормонообразование в гипофизе. Эти гипоталамические медиаторы (посредники) называются релизинг-факторами (от англ. «releasing» — освобождающий). Кроме релизинг-факторов, в гипоталамусе образуются вещества — химические предшественники некоторых гормонов гипофиза.

Клетки, образующие нейросекрет, в свою очередь находятся под влиянием выделяющихся в окончаниях нейронов медиаторов — норадреналина, серотонина, ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты и др. Одни из этих медиаторов в большей мере активируют, другие

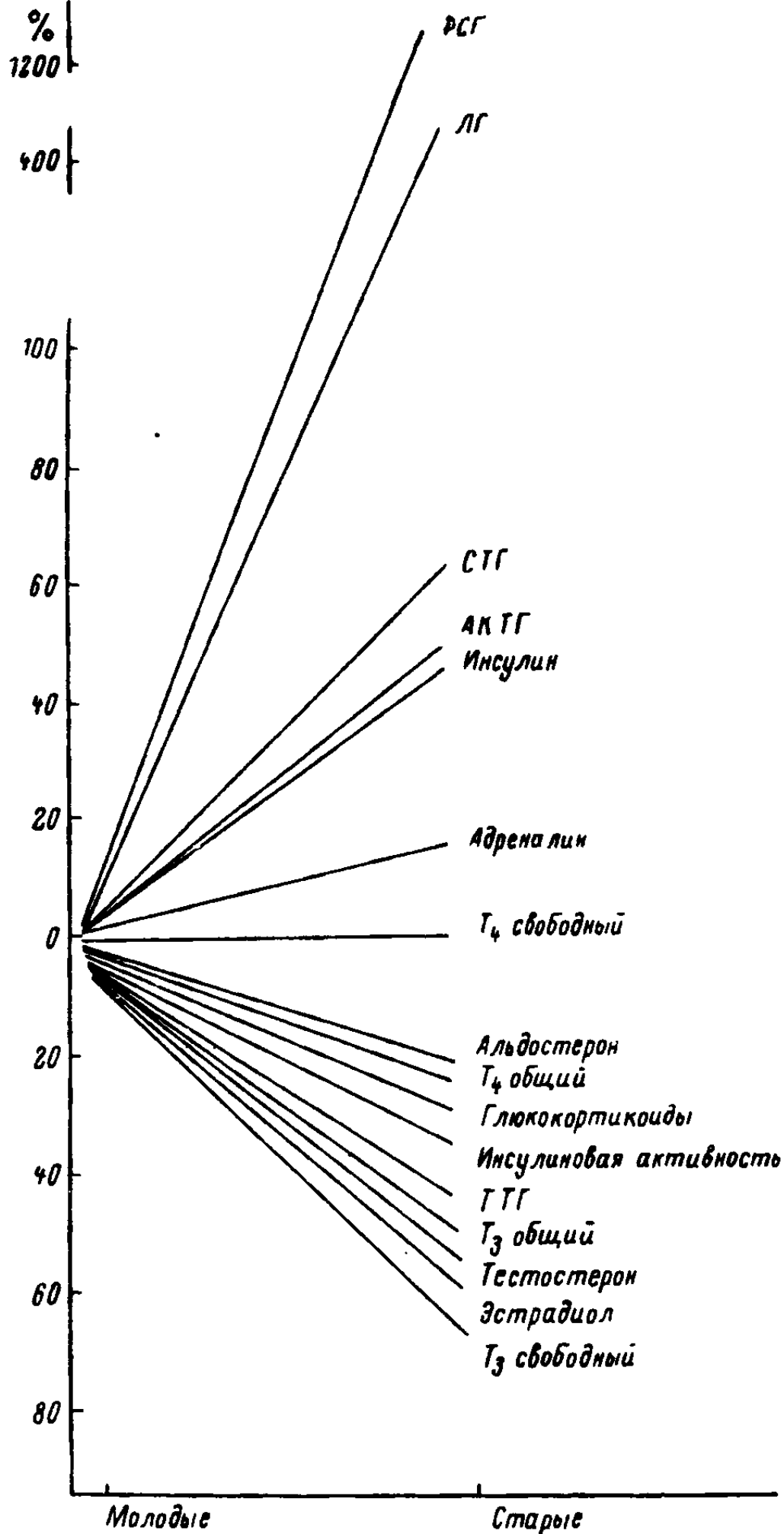


Рис. 25. Изменение концентрации различных гормонов в крови (сдвиг по отношению к молодому возрасту).

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон гипофиза; ЛГ — лютеинизирующий гормон гипофиза; СТГ — соматотропный гормон гипофиза; АКТГ — адренокортикотропный гормон гипофиза; ТТГ — тиреотропный гормон гипофиза; T_3 и T_4 — гормоны щитовидной железы.

подавляют синтез рилизинг-факторов. Более того, возбуждающие и тормозные влияния могут осуществляться одним и тем же медиатором за счет соединения с различными рецепторами клетки. При старении неодинаково в разных ядрах гипоталамуса изменяется синтез медиаторов, что изменяет запуск всей нейрогормональной цепи. В ряде ядер существенно падает обмен этих веществ. При старении ослабляется синтез ряда рилизинг-факторов. Вместе с тем секреция многих гипофизарных гормонов растет. Это происходит в результате роста чувствительности секреторных клеток гипофиза к рилизинг-факторам.

Многие гормоны находятся в крови как в свободном, так и в связанном состоянии. Оказалось, что при старении снижается доля связанного гормона (щитовидной железы, коры надпочечников), и за счет этого поддерживается достаточный уровень физиологически активной свободной формы. При старении изменяется реакция клеток на действие ряда гормонов.

Важно и то, что возрастные изменения реакции тканей не укладываются в количественные категории «больше—меньше». Часто возникают качественные различия в реакциях. К примеру, половые гормоны, активизируя у молодых и взрослых животных синтез белка, у старых могут стимулировать распад. Адреналин вызывает у старых животных не рост, а падение тонуса сосудов и т. д. Тироксин может у старых животных стимулировать синтез белка, а у молодых — распад. Чрезвычайно важно, что дозы гормона, стимулирующие у молодых животных ту или иную функцию, у старых могут ее подавлять. Иными словами, один из механизмов старения может состоять в активном подавлении гормоном функции той или иной железы, ткани-мишени.

Большую роль в механизме старения играет угасание функции половых желез. Оно приводит к ослаблению половой активности, потере репродуктивной способности, к большому комплексу возрастных изменений, происходящих во время климактерического периода. Неверно связывать, как это делают многие, начало старения с развитием климакса. Ведь климактерический период — следствие предшествующего старения. Климакс, потеря репродуктивной способности ограждают будущие поколения от передачи нарушен-

ной генетической информации, накапливающейся в половых клетках с возрастом. В этой сопряженности генетической и гормональной перестройки — важный адаптивный механизм сохранения полноценности вида. Угасание функции половых желез благодаря множеству связей перестраивает весь контур нейрогуморальной регуляции в стареющем организме. Эти сдвиги нередко становятся возрастной предпосылкой развития атеросклероза, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, опухолей. Кроме того, половые гормоны обладают анаболическим действием, активируют биосинтез белка, и изменение их концентрации в крови существенно влияет на старение организма.

Система саморегуляции половых желез может быть представлена так: гипофизарные гонадотропные гормоны (ФСГ и ЛГ) активируют синтез половых гормонов (прямая связь), а половые гормоны действуют на ткани и по принципу обратной связи влияют на синтез гонадотропных гормонов. В старости у мужчин существенно снижается секреция мужского полового гормона — тестостерона (рис. 26). Концентрация женского полового гормона (эстрадиола), количество которого у мужчин невелико, в старости даже нарастает. У женщин падает содержание в крови эстрадиола и прогестерона. Наряду с этим растет концентрация гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ и ЛГ). Можно полагать, что события развиваются следующим образом: сначала ослабевает секреция половых желез, а затем по принципу обратной связи активируется синтез гонадотропных гормонов. О правоте этого предположения свидетельствуют данные Н. С. Верхратского и Е. В. Мороз. Они показали, что снижение концентрации половых гормонов в крови наступает у мужчин и женщин раньше, чем рост ФСГ и ЛГ (рис. 26).

В механизме старения организма играют роль изменения функций щитовидной железы. Известно, что ее гормоны — тироксин и трийодтиронин — регулируют активность более ста ферментов, влияют на процессы биосинтеза белка и генерации энергии в клетке. При старении снижается активность системы тиреоидной регуляции, и это может стать одной из причин многообразных сдвигов: падения потребления кислорода, образования богатых энергией соединений, изменения в биосинтезе белка, сдвигов в течении основных про-

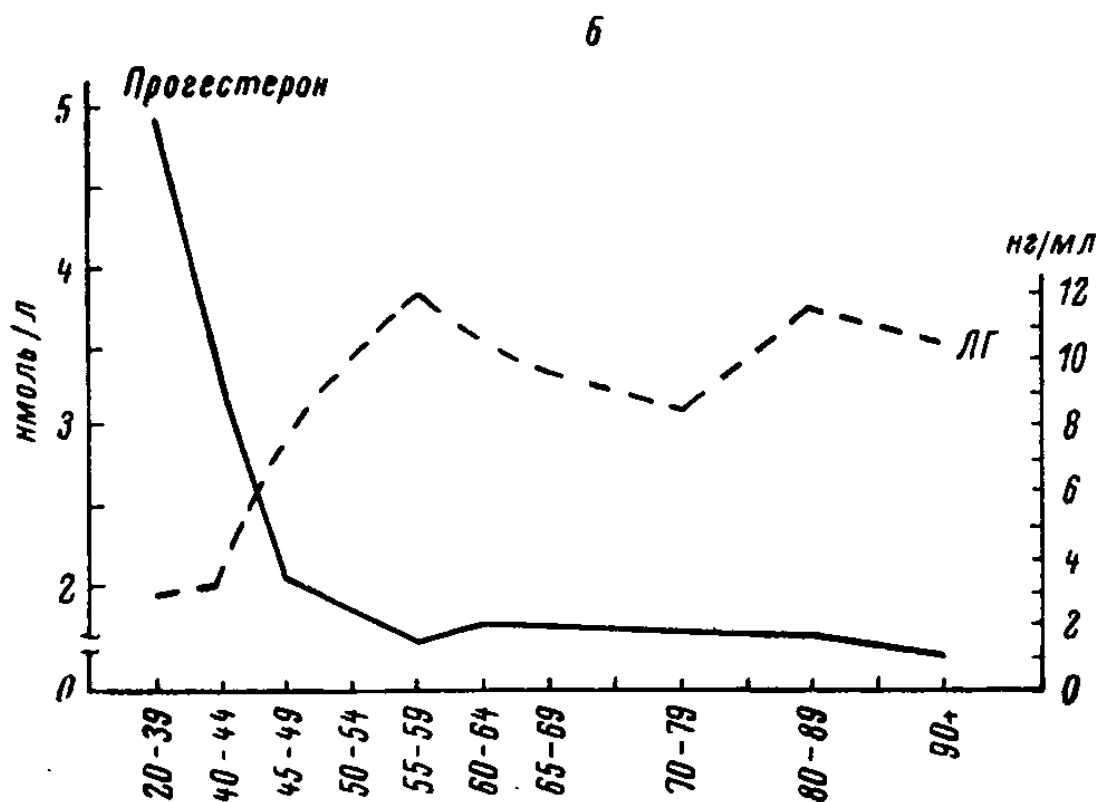
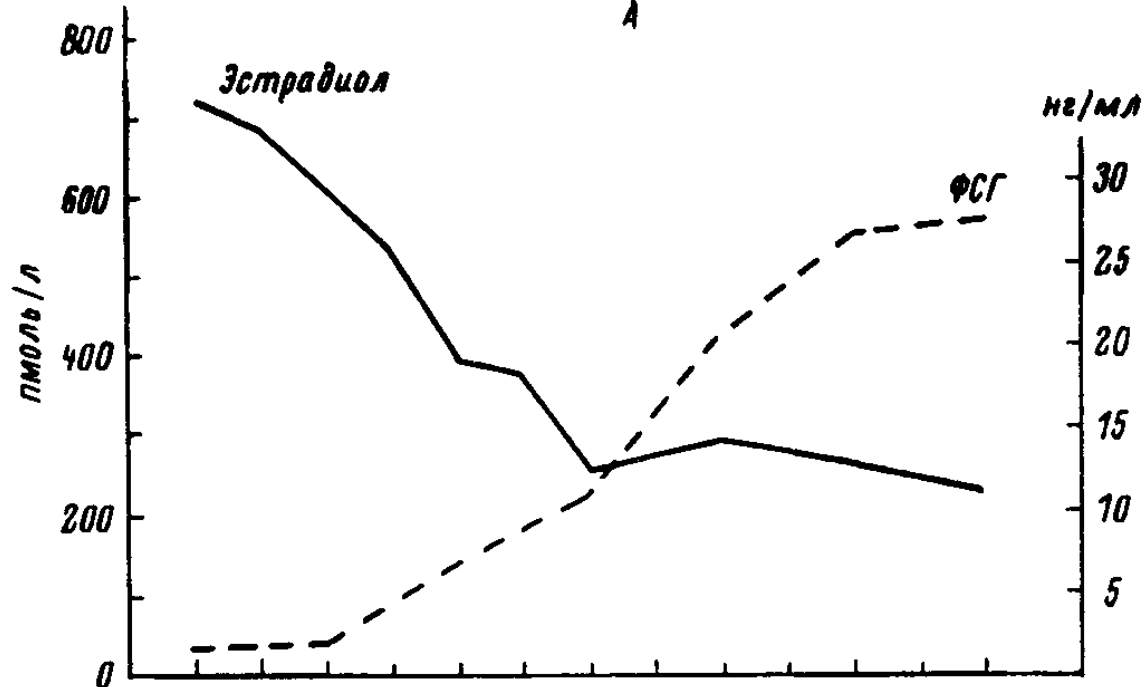


Рис. 26. Изменение с возрастом у женщин концентрации гонадотропных и половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) в крови.

Обозначения те же, что на рис. 25.

цессов в центральной нервной системе, снижения сократительной функции сердца и др.

С возрастом наступают неравномерные изменения как на этапе прямой, так и обратной связи в системе тиреоидной регуляции. Наряду со старением развиваются и процессы витаукта. Они направлены на сохранение функции щитовидной железы. К ним можно отнести снижение количества связанных и увеличение свободных форм гормона, повышение чувствительности

щитовидной железы к тиреоидному гормону гипофиза, а тканей — к действию гормонов щитовидной железы и др. Однако, несмотря на эти проявления витрукта, снижение надежности функции щитовидной железы с возрастом нарастает. В основе этого лежат нарушения обмена веществ и структуры клеток щитовидной железы.

С возрастом развивается скрытая инсулиновая недостаточность. Уровень сахара крови у здоровых старых людей существенно не изменяется, однако их толерантность, устойчивость к углеводам падает. При сахарной нагрузке у пожилых и старых людей, по сравнению с молодыми, концентрация сахара крови становится выше и медленнее возвращается к исходному уровню. Более того, инсулиновая недостаточность нарастает, чаще развивается диабет. В США заболеваемость диабетом у мужчин до 25 лет — 1.1 на 1000 человек населения, у 55—64-летних — 25.2, у 65—74-летних — 37.4.

Известен ряд гормонов, вызывающих мобилизацию углеводов из тканей и, соответственно, рост уровня сахара в крови: адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды и др. Им всем противостоит всего один гормон — инсулин. Быть может, в этом одна из причин возможного срыва столь важного механизма. По современным представлениям, инсулин усиливает транспорт сахара, аминокислот, ионов через клеточную мембрану, стимулирует биосинтетические процессы, а также снижает катаболическое действие других гормонов (гормона роста, гормонов коры надпочечников).

Долгое время все казалось ясным и простым: при старении снижается функция поджелудочной железы, и это ведет к недостатку инсулина в крови со всеми последующими нарушениями обмена веществ в организме. Однако работы последних лет, в том числе данные, полученные в нашей лаборатории, показали, что дело обстоит значительно сложнее.

Оказалось, что у пожилых людей с пониженной толерантностью к углеводам, т. е. у людей, медленнее усваивающих этот углевод, количество инсулина в крови велико, однако он не активен. Частично это связано с тем, что при старении в крови нарастает концентрация веществ, ингибирующих, подавляющих активность свободного инсулина. Комплекс инсулина с этими веще-

ствами становится неактивным. Инактивация части свободного инсулина в старости была показана большой серией опытов. Инсулин в одном и том же количестве добавлялся к сыворотке крови молодых и старых животных. Вслед за тем сравнивалось действие этих растворов на сахар крови, образование гликогена, МП клеток, электрическую активность мозга и др. Результат был однозначен: во всех случаях минимальный эффект вызывал инсулин, находящийся в сыворотке крови старых животных. Следовательно, в крови старых животных действительно содержатся вещества, инактивирующие свободный инсулин. Их природа до конца не изучена. Судя по всему, это — белки, один из которых — синальбумин. Низкая активность инсулина может быть также связана с переходом в кровь проинсулина — предшественника активного гормона. Кроме того, напомним, что инсулин в регуляции углеводного обмена противостоит целой группе гормонов. С возрастом соотношение сдвигается в сторону этих контринсулярных факторов.

Ингибирование свободного инсулина приводит к тому, что он становится неэффективным; на этой основе может развиваться инсулиновая недостаточность. В ответ мобилизуются определенные механизмы, направленные на восстановление уровня инсулиновой активности крови. Известно, что кровь, оттекающая из поджелудочной железы, попадает в печень. В клетках печени содержится фермент инсулиназа, который расщепляет часть поступающего из поджелудочной железы инсулина. По нашим данным, в старости резко, почти вдвое, снижается активность инсулиназы: $(84.7 \pm \pm 4.8) \%$ у молодых крыс, $(48.3 \pm 8.9) \%$ у старых. Это предупреждает от разрушения значительные количества инсулина и способствует нарастанию его содержания в крови.

Инсулин синтезируется в β -клетках поджелудочной железы. Существуют два фактора регуляции процесса синтеза и выхода инсулина из железы: глюкоза и холинергические нервные влияния. Клетки поджелудочной железы имеют специфическую систему, рецепторы, чувствительные к глюкозе. Раздражение рецепторов глюкозой передается на внутреннюю поверхность мембраны, и здесь активируется фермент аденилатциклаза, катализирующий образование из АТФ своеобразного

внутриклеточного медиатора — циклического 3,5-АМФ. Это соединение уже внутри клетки активизирует специфические процессы синтеза гормона.

В старости снижены потенциальные возможности β -клеток поджелудочной железы. Кроме того, при старении ослабевает нервная регуляция поджелудочной железы, снижается активность ферментов, участвующих в медиаторной передаче.

При старении возникает сложная и опасная ситуация. Она создает скрытую инсулиновую недостаточность организма. Благодаря этому ограничиваются мобилизационные способности организма и легче, чаще возникает диабет. В старости в клетках поджелудочной железы наступают деструктивные изменения, часть их гибнет. Снижение активности инсулина в крови, подстегивая поджелудочную железу, способствует истощению и без того измененных β -клеток.

Итак, в старости создается комплекс внепанкреатических и панкреатических предпосылок развития инсулиновой недостаточности, способствующей возникновению диабета.

Представленный подход важен еще потому, что он открывает новые возможности в терапии диабета. Если в старости содержание инсулина в крови растет и в то же время он ингибирован, инактивирован, то можно восстановить уровень инсулиновой обеспеченности организма, разрывая связь между ингибитором и гормоном.

Описанная ситуация усугубляется еще и тем, что при старении снижается реактивность тканей к действию гормона. Это связано с тем, что с возрастом падает число рецепторов клеток, реагирующих на действие инсулина. Снижение инсулиновой активности приводит к последовательному нарушению многих видов обмена. Инсулин воздействует на ключевой фермент химических превращений глюкозы — гексокиназу. Снижение активности свободного инсулина в старости ведет к тому, что затрудняется переход глюкозы в клетку, ее усвоение, ослабевает синтез гликогена. Именно в связи с этим при различных нагрузках более длительно поддерживается высокий уровень сахара в крови, гипергликемия, и это в какой-то мере способствует переходу его в клетки. В связи со сдвигами в углеводном обмене снижается синтез основного

источника энергии в клетке — АТФ. Возрастные сдвиги в инсулиновой обеспеченности объясняют многие нарушения жирового обмена.

Повышение содержания связанной формы инсулина приводит к усилению синтеза жира из углеводов в жировой ткани. Быть может, этим объясняется ожирение, тучность многих пожилых людей. Вместе с тем в печени, в мышечной ткани, из-за снижения активности свободного инсулина процессы обмена жира ослабевают, страдает окисление жиров, накапливаются продукты промежуточного обмена. Нарушение окисления углеводов способствует образованию и накоплению холестерина. Сдвиги в жировом обмене в разных тканях существенно влияют на энергетику клетки; ей становится труднее использовать в качестве субстрата жирные кислоты.

И, наконец, нарастающая при старении инсулиновая недостаточность способствует сокращению потенциальных возможностей системы биосинтеза белка. Известно, что инсулин повышает проницаемость клеточной мембраны к аминокислотам, активизирует сборку белка в рибосомах.

В механизме осуществления приспособительных реакций организма велика роль коры надпочечников. В ней вырабатываются минералкортикоиды (альдостерон), гормон, регулирующий обмен ионов, и глюкокортикоиды (кортизол и др.), обладающие очень широким спектром действия.

На рис. 27 приведены данные Л. В. Магдич, свидетельствующие о том, что в системе регуляции альдостерона как на этапе прямой, так и обратной связи возникают явления старения и витаукта. Как видно, секреция альдостерона у старых животных снижается. Однако концентрация его в крови остается на прежнем уровне, так как ослабевает распад гормона. Наряду с этим растет чувствительность механизмов секреции гормона к стимулам, идущим от нервной системы (АКТГ, вазопрессин), и, что очень важно, к повышению концентрации ионов калия в крови — физиологического стимулятора синтеза альдостерона. Важное значение имеет и повышение чувствительности тканей к гормону. Можно полагать, что сдвиги в альдостероновой регуляции вносят существенный вклад в развивающиеся при старении нарушения ионного гомео-

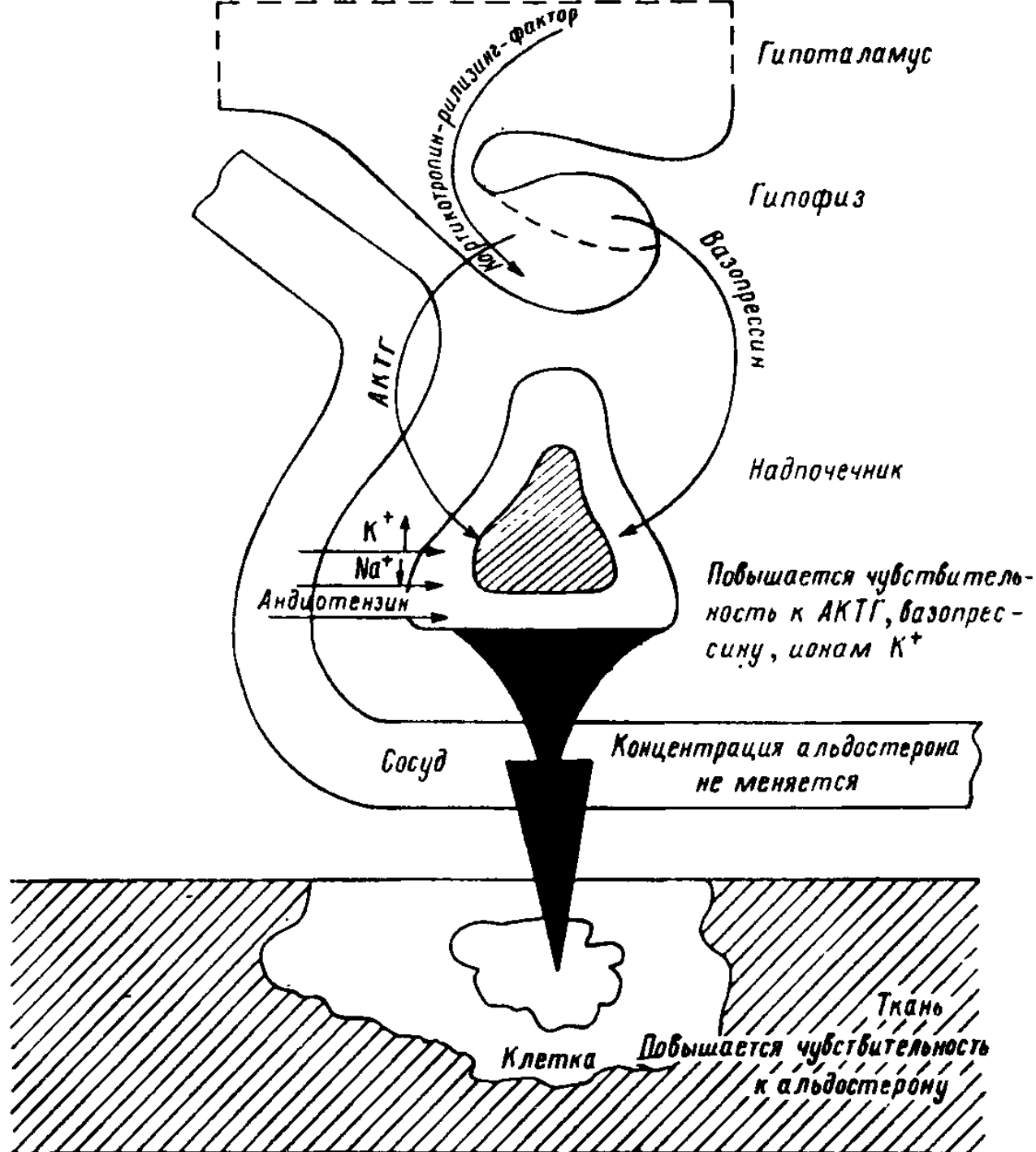


Рис. 27. Схема изменения альдостероновой регуляции в старости.

стаза, который в свою очередь влияет на все стороны деятельности клеток.

Концентрация другого гормона коры надпочечников — кортизола — с возрастом практически не изменяется. Однако за этой неизменностью скрываются сдвиги во всех звеньях системы его регуляции — рост количества АКТГ, стимулирующего синтез гормона, повышение чувствительности железы к ряду регуляторных воздействий.

В клетках существует специальный механизм, позволяющий реагировать на действие гормонов. Это клеточные рецепторы — своеобразные высокочувствитель-

ные антенны. Реакция клетки не просто следует за количеством действующего гормона, а во многом зависит от числа и свойств этих рецепторов. Одни из них расположены на клеточной мембране, другие — внутри клетки. Как уже указывалось, влияние многих гормонов на клеточные рецепторы осуществляется через специальную систему — аденилатциклаза—циклические нуклеотиды. В изменении реактивности клетки решающее значение имеют сдвиги в состоянии ее рецепции. Накопилось немало данных об уменьшении числа рецепторов к различным гормонам в старости. Однако все оказалось значительно сложнее. Обычно оценивается число рецепторов, т. е. пусковых точек действия в клетке, и их сродство — способность рецептора реагировать с гормоном. В сердце число рецепторов к адреналину падает, а сродство повышается. В результате чувствительность сердца к адреналину и норадреналину растет, а реакционная способность, возможная амплитуда реакции падает, так как снижается число адренорецепторов. Не все рецепторы к гормонам изменяются именно таким образом. Так, число рецепторов к альдостерону в почках растет, а их сродство к гормону падает. Если снижается реактивность клеток к гормону, то это не всегда означает, что уменьшилось число рецепторов. С. А. Танин показал, что рецепторы могут быть, но они как бы «молчат», становятся неактивными. Так, у старых животных отсутствует реакция нервных клеток спинного мозга на половые гормоны. Если животному предварительно ввести антиоксидант дибунол, то реакция восстанавливается. Важно, что, влияя на синтез рецепторов, на их сродство к гормонам, можно управлять реактивностью клетки в старости. Есть вещества, конкурирующие с гормонами за рецептор. К ним относятся так называемые адреноблокаторы. Молекулы их «сажаются» на рецептор и предупреждают действие адреналина и норадреналина. Когда нужно ослабить симпатические нервные влияния, действие катехоламинов (а это необходимо с лечебной целью при артериальной гипертонии, инфаркте миокарда, аритмиях), используют эти вещества. Концентрация в крови вазопрессина — гормона гипофиза — увеличивается с возрастом, и это способствует развитию артериальной гипертонии, коронарной недостаточности. Вазопрессин действует через специфические рецепторы

в клетке. Удалось создать вещества, конкурирующие за рецепторы вазопрессина, и они оказались эффективными при лечении экспериментальной коронарной недостаточности, артериальной гипертонии.

Число рецепторов в клетке — величина не постоянная. При изменении концентрации гормона в крови может активироваться или подавляться их синтез. Одна из причин «косности» реакций клеток в старости — снижение способности регулировать число рецепторов.

Местные механизмы регуляции

Соподчинение, иерархия характеризуют связь уровней саморегуляции. Действительно, каждый орган, каждая клетка находятся под нервным и гормональным контролем. Кроме того, есть еще один — местный контур их регуляции. Благодаря соподчинению достигаются оптимальные соотношения в участии отдельных органов в общих приспособительных реакциях организма, достигается «разумное» соотношение центра и периферии, общего и частного. Некоторые органы включаются в деятельность сигналами, идущими от центров, — скелетные мышцы, слюнные железы, многие железы внутренней секреции. Однако есть органы, импульс деятельности которых расположен в них самих, — сердце, многие сосуды, мочеточник, кишечник. Центральные влияния только регулируют это состояние. В этих органах расположеныводители ритма — источники автоматической деятельности, которая присуща и ряду образований мозга.

Важный механизм старения — снижение активности водителей ритма. Наиболее яркий пример — сердце. Частота сокращений сердца у молодого человека 70—80 в 1 мин, а у старых — 58—65. Замедление ритма сердечных сокращений во многом связано с ослаблением учащающих симпатических нервных влияний на сердце. Поэтому по ритму деятельности сердца в организме нельзя еще судить о возрастных изменениях сердечного автоматизма. Водитель ритма сердца — так называемый синусный узел. На изолированном сердце удается ввести микроэлектрод в клетки синусного узла. И в этом случае частота генерируемых сигналов

в сердце, взятом от старой крысы, меньше, чем в сердце взрослой: (133 ± 6) и (167 ± 8) имп./мин. Иными словами, в старости снижается активность водителя ритма, активность важного местного механизма регуляции. Подобная закономерность была установлена и на других биологических объектах. Так, воротная вена, обладающая спонтанной активностью, у старых крыс сокращается в 2—3 раза реже, чем у взрослых; спонтанно активные нейроны у взрослых (54.7 ± 5.9) , у старых (28.7 ± 2.6) имп./мин. Напомним: и в электрической активности отдельных структур мозга в старости начинают преобладать более медленные ритмы возбуждений.

Сейчас часто пишут о биологических часах. Каждая живая система отсчитывает свой ритм при старении. Этот ритм замедляется, переводя многие процессы организма на более низкий уровень деятельности, который соответствует сниженной интенсивности обменных процессов.

В процессе старения ослабевает центральный нервный контроль за деятельностью органов. Однако существуют и местные рефлексy, местные механизмы нервной регуляции. Они осуществляются через нервные ганглии — группы нервных клеток, расположенных в самом органе. Например, внутрисердечные рефлексy способствуют сохранению определенного уровня деятельности сердца. Они выявляются при растяжении стенок предсердий, при ограничении кровоснабжения сердца. В старости же внутрисердечные рефлексy ослабевают. Эти сдвиги связаны с тем, что в нервных клетках, расположенных в сердце, наступают серьезные нарушения — изменяются их размеры, количество и толщина отростков, появляются дегенерировавшие нейроны. В результате снижается пропускная способность и лабильность нервных ганглиев, они настраиваются на более низкие ритмы передачи информации. Большую роль в этих сдвигах играют изменения химических механизмов передачи информации. В ганглиях она осуществляется при участии медиатора ацетилхолина. В старости его синтез в ганглиях сердца падает.

Существует большая группа физиологически активных веществ, которая синтезируется в органах, клетках и регулирует их деятельность. Среди них аденозин, простагландины, кинины, серотонин и др. Физиологическая активность их так высока, что современ-

ная медицина начала использовать эти вещества для лечения ряда заболеваний. Нередко для достижения лечебного эффекта приходится подавлять их синтез. При старении изменяются синтез и распад этих веществ, чувствительность к ним клеток, чем и объясняются многие изменения деятельности органов.

В регуляции кровообращения, сократительной функции сердца и его кровоснабжения большое значение придается аденозину. Он образуется из молекулы АТФ через ряд промежуточных этапов. Чем напряженнее деятельность органа, тем больше энергетические траты, тем больше распадается АТФ и тем больше образуется аденозина. Ферменты, участвующие в синтезе аденозина, находятся на клеточной мембране, и потому синтезированное вещество легко попадает в межклеточную щель. В старости система синтеза аденозина активирована. Это важное проявление витаукта, так как аденозин улучшает кровоток в капиллярах, кислородное обеспечение тканей, проницаемость барьера между кровью и тканями. Аденозиновый механизм имеет большое приспособительное значение при кислородном голодании сердца. При коронарной недостаточности активация этого механизма у взрослых животных более выражена, чем у старых. Иными словами, в старости уже в исходном состоянии как бы отобилизованы возможности системы обмена аденозина.

Существует многокомпонентная калликреин-кининовая система. Основным действующим началом этой системы являются брадикинины, калликреины — ферменты, ведущие к образованию кининов. Однако физиологически активны и другие звенья этой системы. Калликреин-кининовая система крови — одна из важнейших систем регуляции гомеостаза организма. В очень малых концентрациях кинины влияют на тонус гладкой мускулатуры, снижают артериальное давление, увеличивают кровоснабжение сердца, увеличивают минутный объем и др. Кининовая система принимает активное участие в регуляции свертывания крови.

Работами нашего коллектива было показано, что при старении наступает определенная активация калликреин-кининовой системы — увеличивается содержание предшественника кининов и значительно падает активность фермента, расщепляющего кинины, — кини-

назы. Этот сдвиг в системе имеет адаптивное значение, способствуя сохранению гомеостаза организма. В ситуациях, требующих активации калликреин-кининовой системы (кислородное голодание, стимуляция гипоталамуса и др.), способность ее к дальнейшей активации в старости снижается.

Таким образом, при старении, в условиях ослабления нервного контроля, активируется ряд местных систем гуморальной регуляции. Этот сдвиг имеет приспособительное значение, так как он направлен на сохранение функции органа. Однако возможности местных систем регуляции уже использованы в обычных условиях, и при напряженной деятельности в старости может возникать их недостаточность.

Реакции объектов регуляции

Декарт писал: «Определите значение слов и вы освободите человечество от половины забот». Действительно, в науке нередко одно и то же явление определяется различными терминами и, наоборот, разные явления — одним и тем же термином. Это рождает мнимые противоречия, зачастую необоснованные споры.

Реактивность — понятие, которое часто используют патологи, медики и, к сожалению, редко биологи. К сожалению, ибо по сути дела представление о реактивности — способности организма в целом и его отдельных структур отвечать реакцией на стимулы — дает общую характеристику изменения состояния живой системы, позволяет понять взаимопереходы от нормального к патологическому и наоборот. Ведь в конечном итоге способность реагировать, отвечать приспособительной реакцией на действие факторов внешней среды — одно из основных отличий живого от неживого. Объяснить изменения реактивности при старении означало бы понять важнейшие механизмы старения.

В естественных условиях существования на организм, на клетку действуют раздражители разной силы — от пороговых (порог — минимальная сила раздражения, вызывающая ответную реакцию) до максимальных. Вот почему для характеристики изменений реактивности при старении необходимо исходить из

«закона силовых отношений», оценивать реакцию в зависимости от силы раздражения. Очень часто противоположные выводы о сдвигах реактивности в старости и были сделаны потому, что разные исследователи, используя раздражения неодинаковой силы, некорректно сопоставляют их результаты.

Все органы и клетки «разговаривают» друг с другом химическим языком. Еще в 1960 г. мы пришли к выводу, что важная закономерность старения — изменение реактивности клеток, тканей, органов вообще и в особенности к гуморальным факторам. Гуморальные факторы — физиологически активные вещества: гормоны, медиаторы, лекарственные препараты, током крови доставляемые к клеткам. Чувствительность ко многим из них (она определяется минимальной — пороговой — концентрацией вещества, вызывающей эффект) в старости растет, а реакционная способность (возможная амплитуда сдвига) падает. Причем снижение реакционной способности клеток и органов — более общая закономерность, чем рост чувствительности.

Рост чувствительности и снижение реакционной способности показаны не только на примере деятельности клетки, но и тканей, систем организма как в эксперименте на животных, так и в исследованиях на человеке. Д. Ф. Чеботарев, О. В. Коркушко показали, что у старых людей меньшие, чем у молодых, дозы различных веществ — адреналина, ацетилхолина, атропина, бензогексония — вызывают изменения деятельности сердечно-сосудистой системы.

Рост чувствительности к ряду физиологически активных веществ может иметь приспособительное значение. Ведь содержание многих гормонов, нейромедиаторов в старости падает, и в этих условиях повышение чувствительности к ним сохраняет оптимум реакции. Например, на фоне снижения концентрации в крови гормонов щитовидной, половых желез чувствительность к ним может расти. В нервных окончаниях выделяется меньшее количество ацетилхолина, зато чувствительность иннервируемой клетки к этому нейромедиатору повышается. Однако при старении нет единого универсального изменения реактивности клеток и тканей. Неодинаково может изменяться чувствительность разных тканей к одному и тому же веществу и одной и той же ткани к разным веществам.

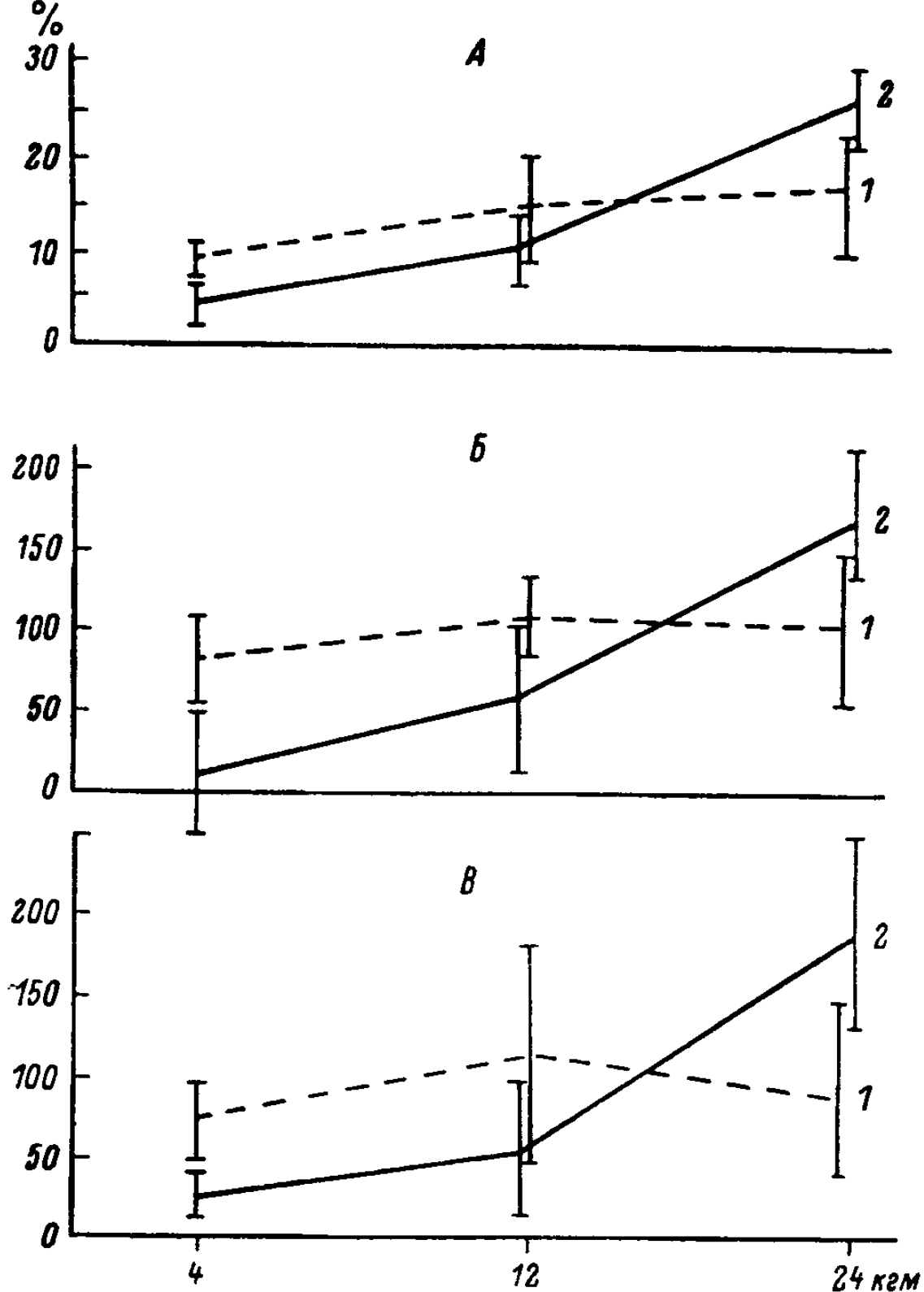


Рис. 28. Влияние дозированной физической нагрузки (работа на кистевом эргографе 4.12 и 24 кгм) у людей в возрасте 60—69 лет (1) и 20—29 лет (2). А — частота сердечных сокращений; Б — легочная вентиляция; В — потребление кислорода.

Дальнейшие наши работы показали, что возникающие в процессе старения изменения реактивности сложнее и характеризуются фазовыми изменениями. Эти фазы изменения реактивности были установлены при изучении реакций всего организма в целом, его отдельных систем и клеток.

Раньше других возникает так называемая «уравни- тельная» фаза. Она характеризуется тем, что при дей-

ствии раздражителей разной силы их эффекты выравниваются, т. е. уравнивается величина реакции на слабое и сильное раздражение. При трех типах физической нагрузки, названных нами слабой, средней и сильной, у пожилых людей различия в реакциях меньше, чем у молодых, — эффекты как бы выравниваются (рис. 28). Другой пример. Инсулин вызывает падение уровня сахара крови. Различия в изменении уровня сахара крови при различных дозах гормона у старых кроликов менее выражены, чем у взрослых.

Уравнительная фаза характеризуется не только изменением величины реакции, но и изменением порога реакции, т. е. чувствительностью. Так, меньшие дозы тироксина, адреналина, вазопрессина вызывают у старых животных изменения обмена и функции сердца; снижается также максимальная величина ответа, нивелируются различия в реакциях на различные дозы этих веществ. Парадоксальная фаза характеризуется нарушением силовых отношений — слабые раздражители вызывают более выраженную реакцию, чем сильные. К примеру, у больного пожилого человека различные сердечные препараты могут вызвать в малых и средних дозах более значительную реакцию, чем при введении больших доз. В печени старых животных малые дозы гормона гидрокортизона вызывают более выраженный синтез фермента, чем большие дозы (рис. 11).

При ультрапарадоксальной фазе сильный раздражитель может вызывать не только слабую, но и противоположную по характеру реакцию.

Ультрапарадоксальная фаза часто встречается в пожилом и старческом возрасте. В старости половые гормоны могут не активировать, а подавлять синтез белка; серотонин не усиливает, а ослабляет работу сердца; адреналин не расширяет, а суживает сосуды сердца, и др. Известно, что гормоны гипофиза стимулируют деятельность желез внутренней секреции. В старости, на определенном этапе ее развития, тропные гормоны будут не активировать, а подавлять деятельность желез. Знание всего этого важно для практической деятельности врача, которого при лечении пожилых людей поджидают необычные, неадекватные реакции.

И, наконец, некротическая фаза. Существует возрастной период, когда раздражители, вызывающие еще

оптимальную реакцию у взрослых животных, у старых приводят к повреждению клеток и органов, к образованию некрозов. Адреналин, вазопрессин в дозах, оптимальных для молодых животных, могут у старых приводить к повреждениям сердца, инфаркту миокарда.

Итак, регуляторный сдвиг, имеющий приспособительное значение в молодом возрасте, например рост концентрации вазопрессина, адреналина, кортикостерона (все это возникает при стрессе), в старости в условиях изменения реактивности клеток и тканей может стать причиной нарушений, повреждений, некроза, гибели. Следовательно, любой сигнал на этапе прямой и обратной связи должен оцениваться не сам по себе, а по отношению к реактивности воспринимающих клеток. Сложность состоит в том, что отдельные органы, отдельные клетки одного и того же органа стареют не в одинаковом темпе и потому могут находиться в различных фазовых состояниях. Все это и создает значительную пестроту ответных реакций при старении.

Знание фазовых изменений реактивности важно для медицинской практики. Они убеждают в необходимости пересмотра дозировок лекарственных веществ в пожилом и старческом возрасте. В зависимости от фазы реактивности препарат может вызвать больший или меньший, а порой и парадоксальный эффект.

Фазовые изменения реактивности уже давно известны в физиологии. Решающий вклад в учение о реактивности внес выдающийся физиолог Н. Е. Введенский. Он повреждал нерв различными способами и показал, что возникают фазовые изменения возбудимости. Он назвал это состояние парабриозом — состояние между жизнью и смертью. Вслед за этим И. П. Павлов, изучая бесконечно более сложные реакции (условные рефлексы у собак), установил, что при определенных условиях (переход от состояния бодрствования ко сну, при патологии мозга) могут возникать фазовые явления. Он назвал эти фазы уравнительной, парадоксальной, ультрапарадоксальной, тормозной. И, наконец, важное значение для понимания развития фазовых явлений имеет учение советских ученых Д. Н. Насонова и В. Я. Александрова о паранекрозе — совокупности изменений в живой системе, возникающих при действии повреждающих факторов. Описанные феномены, фаз-

ные сдвиги реактивности, — результат меняющегося состояния клетки, органа, организма.

В медицине, как в геологии, чтобы найти полезные для человека ископаемые, необходимо достичь больших глубин. Все эти, казалось бы, отвлеченные, чисто теоретические работы имеют большое прикладное значение. Влияние лекарственных препаратов на человека зависит от их распада в организме, от реактивности органов и тканей. Все это меняется при старении и делает необходимым принципиальный пересмотр дозировок, да и самих препаратов, применяющихся при болезнях пожилых и старых людей. А. Эйнштейн писал, что нет ничего практичнее хорошей теории.

Обратные связи

Кибернетика открыла единые принципы работы систем в природе, жизни, обществе. Для того чтобы управлять, надо знать. Вот почему неотъемлемым звеном любой системы являются обратные связи, информирующие центр о состоянии объекта регуляции. Без этого невозможно достижение полезного приспособительного эффекта.

Важнейшие механизмы старения и витаукта связаны со сдвигами на этапе обратной связи, которые возникают на разных уровнях биологической организации. С молекулы ДНК считывается генетическая информация, необходимая для синтеза белков. Адекватное потребностям клетки усиление синтеза белка осуществляется благодаря обратной информации с цитоплазмы (где синтезируется белок) на ядро клетки (где расположен генетический аппарат). При старении характер этих связей изменяется. Добавление цитоплазмы, взятой из клеток печени старых животных, подавляло синтез РНК в ядрах, взятых у молодых.

Энергетический потенциал клеток поддерживается за счет двух механизмов: процесса окислительного фосфорилирования (в митохондриях) и гликолиза (в цитоплазме). При недостаточном образовании энергии в митохондриях из них в цитоплазму поступает специальный фактор, активирующий гликолиз. Мы добавляли «старые» митохондрии к «молодой» цитоплазме, и наоборот. «Старые» митохондрии активируют в «мо-

лодой» цитоплазме гликолиз. Это усиление обратной информации имеет важное приспособительное значение.

Биосинтез белка и генерация энергии в клетке — две подсистемы, включенные в единую систему саморегуляции. Действительно, с одной стороны, для того чтобы происходили процессы генерации энергии в клетке, необходим синтез соответствующих белков (ферменты, переносчики и др.). С другой — для того чтобы происходил биосинтез белка, необходимы затраты энергии. При старении эта структурно-энергетическая система страдает, наступают ее изменения на этапе прямой и обратной связи. Основные энергетические потенциалы клетки образуются в митохондриях при участии дыхательных ферментов. А. Я. Литошенко прямо показал, что снижается синтез митохондриальных белков. Одни из этих белков кодируются в ядерном геноме, другие — в ДНК, расположенной в самих митохондриях. Оказалось, что в сердце нарушается синтез обеих групп белков, в печени — синтезируемых на митохондриальном геноме. Как бы то ни было, все это ведет к снижению процессов энергообразования в клетке, к снижению количества и обновления АТФ. Этот сдвиг в свою очередь усугубляет события и сказывается на синтезе белков митохондрий.

Существенные изменения наступают на этапе обратной связи в системе нейрогуморальной регуляции. При старении изменяется информация с интерорецепторов, что определяет важные особенности реакции органов и систем. В органах (легкие, сердце, сосуды, желудок и др.) и сосудах широко представлены механорецепторы. Эти нервные окончания раздражаются при растяжении стенки сосуда, органа. Прямыми опытами удалось показать, что в старости ослабевают рефлекс с механорецепторов. Чтобы у старых животных вызвать рефлекс с полого органа, его следует растягивать с большей силой, чем у молодых. Частота потенциалов действия в нервах, отходящих от зон механорецепции, в старости снижена. Все это ведет к нарушениям в саморегуляции функций в процессе старения. Это ослабление рефлексов связано как с уменьшением числа нервных окончаний, так и со снижением эластичности, растяжимости сосудов, органов.

Вот один из примеров. В дуге аорты, в сонных артериях (каротидный синус) расположены мощные ре-

цептивные зоны. Сигнализация, идущая из этих областей, информирует центры об артериальном давлении, работе сердца. При повышении давления в сосудах механорецепторы возбуждаются, и в ответ возникают рефлексy, снижающие артериальное давление, отрицательная обратная связь. В этом состоит один из важнейших механизмов саморегуляции кровообращения. Он настолько важен, что денервация указанных зон ведет к стойкому повышению артериального давления — артериальной гипертонии. В старости рефлексy с механорецепторов сосудов ослаблены, в результате чего сдвиги в артериальном давлении приобретают более затяжной, застойный характер.

Множество нервных окончаний — проприорецепторов — находится в скелетных мышцах. Благодаря сигнализации с проприорецептивного аппарата нервные центры постоянно получают информацию о состоянии скелетных мышц. Рефлексy с проприорецепторов важны для сохранения координации движений, поддержания мышечной работоспособности, мобилизации вегетативных реакций. В старости падают рефлексy с проприорецепторов. Это способствует нарушению координации движений, снижению работоспособности, изменению внутрицентральных взаимоотношений.

Существуют нервные окончания, реагирующие на сдвиги химизма, — хеморецепторы. Они выявлены в различных отделах сосудистого русла. У старых животных меньшие количества веществ вызывают возбуждение хеморецепторов. Подобное усиление обратной информации с хеморецепторов имеет приспособительное значение, активируя нервные влияния на этапе прямой связи. Вместе с тем хеморецепторы в старости быстрее истощаются. При действии длительных или повторных раздражений у старых животных быстрее ослабевают рефлексy с хеморецепторов. Это связано с изменением энергетических процессов в нервных окончаниях, так как добавление богатых энергией веществ восстанавливает ослабленные рефлексy.

Регистрируя электрические потенциалы в нервах, отходящих от легких, удалось показать, что величина и частота их с возрастом падают. Это способствует более легкому нарушению функции дыхания.

Итак, характеризуя в общем сдвиги на этапе обратных связей в системе нервной регуляции, можно сде-

лать вывод, что при старении прогрессирует дефицит информации о состоянии внутренней среды организма, и это снижает надежность механизмов саморегуляции, способствует нарушению нейрогуморального контроля за деятельностью внутренних органов.

В мозге есть специальная структура — таламус — коллектор множества информации, поступающей в мозг с различных точек организма. Он отбирает информацию, тормозит поступление ее в высшие центры одних потоков, облегчая поступление других. Организм буквально «нафарширован» нервными окончаниями, и очень важно отбирать наиболее существенное. Изучение старения таламуса только начинается. Б. В. Пугач показала, что у старых животных снижается электрическая активность ряда ядер таламуса. Их состояние можно определить, усиливая те или иные потоки информации — зрительные, слуховые, проприорецептивные и др. С возрастом снижается способность таламуса усваивать поступающую с периферии информацию. Итак, ограничение потоков информации при старении связано не только с изменениями на периферии, в нервных окончаниях, но и в центрах.

Обратная информация поступает в центры не только по нервным путям, но и гуморально с током крови. Снижение функции половых желез приводит к падению в крови половых гормонов. Это активизирует соответствующие ядра гипоталамуса, усиливается синтез фолликулолестимулирующего и лютеинизирующего гормонов, стимулирующих деятельность половых желез. Снижение функции щитовидной железы ведет к падению концентрации ее гормонов в крови, а это, благодаря обратной связи, активизирует синтез тиреотропного гормона гипофиза.

При старении неодинаково изменяется, а в ряде случаев извращается, реакция гипоталамуса на обратные гормональные связи. Это приводит к «гипоталамической дезинформации». Реакция гипоталамуса становится неадекватной состоянию внутренней среды организма, что ведет порой к патологическим реакциям. Сдвиги на этапе обратных связей нарушают соотношения старения и витаукта и способствуют нарастанию возрастных изменений организма.

Итак, в контуре саморегуляции при старении наступают изменения во всех его звеньях — в центрах и

объектах регуляции, на этапе прямой и обратной связи. Они в конечном итоге ведут к снижению надежности систем, к старению.

Старение и болезни

На каждом этапе онтогенеза в связи с конкретными особенностями адаптационных возможностей организма создаются свои предпосылки к развитию той или иной возрастной патологии. К старости болезни накапливаются, вновь возникают, приобретают качественные и количественные особенности течения и, благодаря снижению приспособительных возможностей организма, становятся причиной гибели организма. Старость подводит человека к пропасти, куда его сбрасывают болезни. Существует единство, неразрывная связь старения и болезней, не означающая их тождества. До сих пор продолжается давний спор о соотношении старения и болезней. Теренций (II в. до н. э.) писал: «...старость есть болезнь»; Сенека (I в. до н. э.): «...старость — это неизлечимая болезнь»; Гален (II в. н. э.) помещает старость по полпути между здоровьем и болезнью; М. Грмек: «...ученые-медики эпохи Барокко и эпохи рационализма склонны считать старость не столько болезнью, сколько потерей жизненности, приводящей к повышенной чувствительности к определенным заболеваниям» (М. Грмек. Геронтология: Учение о старости и долголетии. М., 1924. С. 27); Р. Бэкон считал, что старость представляет собой болезнь, которую надо лечить. Один из основоположников гериатрии И. Насер утверждал: «Старость представляет собой биологическую целостность, подобную детству, а не патологическое выражение зрелости». Выдающийся советский патолог 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» (И. В. Давыдовский. Геронтология. М., 1966. С. 191). М. С. Мильман пишет: «...старость — болезнь нормальная, физиологическая» (М. С. Мильман. Учение о росте, старости и старении. Баку, 1926.

С. 3). Это положение о нормальных болезнях старости развивает и В. М. Дильман.

В 1969 г. нами было выдвинуто понятие о синдромах старости. Синдром — это совокупность ряда симптомов с единым патогенезом. Синдром не равнозначен одной болезни, так как он может быть связан с разными заболеваниями. Встречающиеся в старости иммунодефицит, психическая депрессия, ожирение, артериальная гипертензия могут рассматриваться как синдромы старости. Часто путается причина и следствие: старение (процесс) и старость (возраст). Старение создает основу для неизбежного развития болезней, старость же в связи с этим — переплетение физиологического и патологического. Старение может перерасти в болезнь, может суммироваться с болезнью, может облегчать ее развитие. Многие болезни не могут рассматриваться как просто усиление проявления старения. Так, для старости характерно снижение митотической активности, биосинтеза белка; клетки в старости предельно дифференцируются. Вместе с тем при раке опухолевые клетки приобретают высокую способность к митотической активности, к синтезу определенных белков, они дедифференцируются. Следовательно, старение способствует качественному скачку, который приводит к развитию рака.

С возрастом плавно повышается артериальное давление, в основном максимальное. Рост артериального давления происходит в условиях повышения тонуса сосудов, роста общего периферического сопротивления и снижения сердечного выброса. При артериальной гипертензии растет и максимальное, и минимальное давление. В пожилом и старческом возрасте очень часто возникает так называемая гипертензия выброса, связанная с увеличением сердечного выброса крови. Она тоже не является прямым усилением возрастных изменений. Итак, взаимосвязь, а не тождество старения и болезней.

Каждому этапу энтагенеза свойствен свой уровень адаптации, свои конкретные возрастные особенности обмена, структуры и функции организма. Именно эти качественные особенности развития во многом определяют специфику возрастной патологии: исчезновение или, наоборот, нарастание определенных заболеваний с возрастом. изменение особенностей течения одной и той же патологии в различные возрастные периоды.

Часто одним из доказательств того, что некоторые болезни являются выражением старения, считают широкое распространение какого-то заболевания, поражающего большинство людей данного возраста. Однако не следует забывать и то, что подобная широкая распространенность некоторых заболеваний отмечается и в детском возрасте, хотя их оправдано не считают свойством физиологического развития ребенка. Особенности становления детского организма создают предпосылки для возникновения патологии. Так, например, у нас в стране в начале века 96% детей страдало рахитом. В 50-х годах нашего столетия в ФРГ рахитом заболело 66.3—92.8% всех детей. Возникновению рахита в детском возрасте способствуют некоторые особенности обмена витаминов, в частности витамина D. В связи со становлением функции пищеварительных желез, моторики желудочно-кишечного тракта почти у всех детей отмечаются преходящие диспепсии, гастроэнтериты, которые никак не следует относить к проявлению физиологического развития ребенка. Возрастные изменения реактивности почти у каждого 2—3-го ребенка приводят к эксудативным диатезам.

И вместе с тем связь старения и болезней очень жесткая, ибо практически в старости неизбежно возникновение одного или нескольких заболеваний. Старение, способствуя развитию одних болезней, затрудняет развитие других. Так, благодаря возрастным изменениям реактивности организма пожилые и старые люди реже болеют ревматизмом, язвенной болезнью, бронхиальной астмой, гипертиреозом и др. Выдающийся советский клиницист Н. Д. Стражеско считает, что если до 70-летнего возраста не развивается бурно атеросклероз, то в дальнейшем этот процесс резко не прогрессирует. Таким образом, связь старения и болезней неразрывна, качественно особенна. У одних пожилых людей развивается ишемическая болезнь сердца, у других — артериальная гипертония, у третьих — рак, у четвертых — паркинсонизм и др. Важно и сложно объяснить причины этих различий. Мы уже отмечали, что наряду с существованием общих закономерностей старения человека у различных людей более выраженные возрастные изменения могут наступать в той или иной системе. Иными словами, существуют различные синдромы старения — нейрогенный,

гемодинамический, иммунодефицитный и др. Можно утверждать, что особенности развития старения влияют на характер развития возрастной патологии.

Все это убеждает в том, что без знания связи возраста и патологии не могут быть достигнуты успехи в онкологии, кардиологии, диабетологии. Вот почему наиболее фундаментальные пути профилактики возрастной патологии связаны со сдерживанием темпа старения, активацией процессов витаукта.

Один из парадоксов современной общей патологии состоит в следующем: рак, диабет, патология кровообращения особенно часто развиваются в старости, а экспериментаторы изучают, моделируют эти процессы, как правило, на молодых животных. Артериальная гипертония, диабет, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность у молодого и старого человека проявляются по-разному. Эти различия не укладываются в категории «больше—меньше», они качественно могут быть иными. Более того, их и лечить следует по-разному. Дозировки веществ, оптимальные для молодых людей, оказываются неэффективными в лечении старых.

У нас в стране насчитывается более 40 млн. человек пенсионного возраста. Именно они чаще всего болеют, составляя значительную часть больных в клиниках и поликлиниках. Любой клиницист должен знать особенности развития, течения и лечения заболеваний в старости. Подобно тому, как сто лет назад возникла педиатрия, сейчас формируется новая отрасль медицины — гериатрия, изучающая особенности возникновения, диагностики, предупреждения и лечения болезней пожилых людей.

Широко распространена в пожилом возрасте патология сердечно-сосудистой системы, которая по сей день является настоящим бичом человечества, врагом номер один. Как видно на рис. 29, при старении возникают нарушения в разных звеньях саморегуляции сердечно-сосудистой системы, создающие предпосылки для развития патологии.

Существует бесспорная связь между артериальной гипертонией и развитием атеросклероза, коронарной недостаточностью, нарушением мозгового кровообращения. У больных гипертонической болезнью инфаркт миокарда возникает значительно чаще, чем у людей

ОБРАТНЫЕ СВЯЗИ

ПРЯМЫЕ СВЯЗИ

Ослабление рефлексов с механорецепторов, рост чувствительности хеморецепторов, ограничение импульсации в центр.

Гибель нейронов, изменение возбудимости, изменение центрального контроля над периферией, изменение чувствительности к гуморальным факторам, падение надежности центральных механизмов регуляции.

Ослабление нервного контроля, снижение лабильности вегетативных ганглиев, снижение синтеза медиаторов.

Снижение сократительной функции сердца, падение минутного и ударного объемов крови, рост сопротивления сосудов, ограничение кровоснабжения сердца, недостаточность энергетического обеспечения, изменение электромеханического сопряжения, кислородное голодание, изменение чувствительности к гуморальным факторам.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Рис. 29. Возрастные изменения системы саморегуляции кровообращения.

с нормальным артериальным давлением. Основным симптом артериальной гипертонии — рост артериального давления.

Артериальное давление — сложно регулируемая величина. Оно зависит от сердечного выброса, от МОК — количества крови, выбрасываемой левым желудочком сердца в минуту, и от тонуса сосудов, валовый показатель которого — так называемое ОПС (общее периферическое сопротивление). С возрастом величина артериального давления растет сама по себе, но не достигает тех значений, которые характеризуют развитие артериальной гипертонии.

А. В. Токарь показал, что гемодинамически артериальная гипертония пожилых и старых людей существенно отличается от развития этой патологии в молодые годы. В старости чаще всего развивается «гипертония выброса» — повышение артериального давления, связанное с ростом сердечного выброса.

Артериальное давление повышается с каждым десятилетием жизни человека. Однако механизмы роста давления и повышения его при артериальной гипертонии пожилых людей во многом различаются. При естественном старении величина сердечного выброса снижается, а при артериальной гипертонии пожилых сердечный выброс часто растет. Существует не одна, а ряд форм артериальной гипертензии, отличающихся по механизму своего развития, по характеру гемодинамических нарушений.

Есть предположение, что рост артериального давления является приспособительной реакцией, направленной на преодоление кислородного голодания тканей. При старении нарастает кислородное голодание, и это ведет к компенсаторному увеличению артериального давления. Однако возрастные изменения в стенке капилляров, в клетках препятствуют усвоению кислорода. Более того, само по себе повышение давления может повреждать сосудистую стенку. Таким образом, адаптивный сдвиг возник (рост артериального давления), а сигнал о достижении приспособительного эффекта (ликвидация кислородного голодания) не поступает из тканей. Так приспособительное может превратиться в патологическое.

Большое значение в развитии артериальной гипертонии имеют возрастные изменения нейрогуморальной

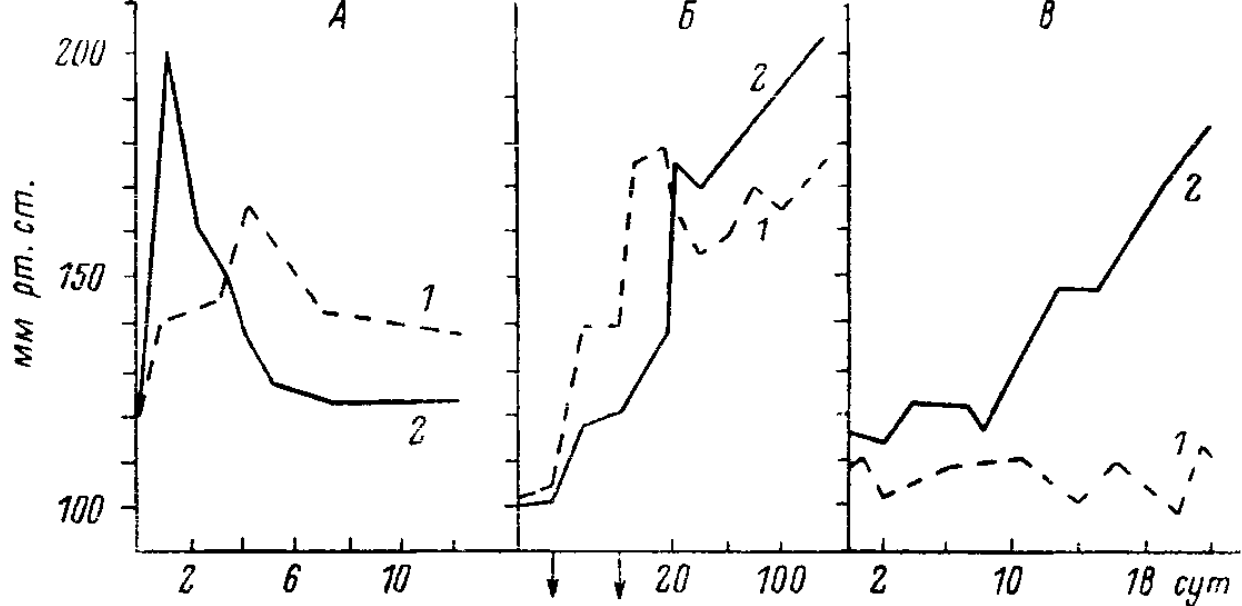


Рис. 30. Возрастные различия изменения артериального давления при разных моделях артериальной гипертензии.

А — почечная; Б — рефлексогенная; В — вазопрессиновая. 1 — взрослые кролики; 2 — старые.

регуляции. Они были нами неоднократно описаны в книге: это ослабление нервных влияний на сердце и сосуды, рост их чувствительности к гуморальным факторам, изменение обратной информации с сосудов, снижение рефлексов с механорецепторов и повышение чувствительности хеморецепторов сосудов и др. Мы показали, что особенности нейрогуморальной регуляции при старении определяют специфику, отличия развития артериальной гипертензии в старости.

В эксперименте артериальную гипертензию можно вызвать у животных, нарушая то или иное звено нейрогуморальной регуляции кровообращения. Известна рефлексогенная гипертензия — стойкое повышение артериального давления при денервации важнейших рефлексогенных зон: аортальной и синокаротидной. В этом случае в гемодинамический центр не поступает информация с рецепторов сосудов о сдвигах артериального давления, нарушается система саморегуляции кровообращения, развивается артериальная гипертензия. При вазопрессиновой модели гипертензии (вызывается ежедневным введением гормона гипофиза — вазопрессина) и почечной гипертензии (вызывается сужением почечных артерий) первичное звено, включающее патологический процесс, — гуморальное.

На рис. 30 представлены данные об изменении артериального давления у молодых и старых кроликов при различных моделях артериальной гипертензии: реф-

лексогенной, вазопрессиновой и почечной. В том случае, когда первичные сдвиги связаны с нарушением рефлексорных механизмов, рост артериального давления более выражен у взрослых животных, при действии гуморальных — у старых. Следует обратить внимание на то, что в поздние сроки рефлексогенной гипертонии артериальное давление у старых кроликов становится более высоким, чем у взрослых. Именно в эти сроки в патологический процесс вовлекается почечный фактор, нарастает содержание ангиотензина в крови, чувствительность к которому у сердца и сосудов в старости высока.

Большое значение в развитии артериальной гипертонии имеет нарушение гипоталамических механизмов регуляции. Здесь, в гипоталамусе, расположены центры, контролирующие вегетативное обеспечение поведенческих, эмоциональных актов. Нарушение их при эмоциональном перенапряжении, длительных стрессах становится причиной многих болезненных проявлений, в том числе и артериальной гипертонии. В старости снижается надежность гипоталамических центров и, при длительном их раздражении наступает более выраженная артериальная гипертония (рис. 23).

При артериальной гипертонии повышается тонус сосудов. Это определяется тем, что внутри гладкомышечных клеток сосудов накапливаются ионы натрия и кальция. Измененные таким образом мышечные клетки более активно реагируют на ряд физиологически активных веществ. Снижается активность двух очень важных мембранных ферментов Na^+ -, K^+ - и Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазы. Ферменты эти, используя энергию, откачивают натрий и кальций из клетки. Снижение их активности в старости ведет к внутриклеточному накоплению ионов и к спазму сосудов. В развитии артериальной гипертонии большое значение имеют вазопрессин (гормон гипофиза), альдостерон (гормон коры надпочечников) и ангиотензин, который образуется при участии поступающего из почек фермента ренина. В старости растет содержание вазопрессина. Он вызывает спазм сосудов и более выраженно активизирует секрецию альдостерона, который приводит к накоплению внутриклеточного натрия. Образование альдостерона активизирует и ангиотензин. Если у молодых людей при развитии артериальной гипертонии большое значение

имеет ангиотензин-альдостероновый механизм, то у пожилых — вазопрессин-альдостероновый. Нарушения кровообращения сердца и мозга часто наступают в стрессовых ситуациях, при эмоциональном перенапряжении. Это связано со сдвигами в деятельности гипоталамуса, контролирующего функцию всех желез внутренней секреции. У старых животных при длительной стимуляции гипоталамуса возникают очаги некроза — омертвения ткани сердца.

Итак, возрастные изменения нейрогуморальной регуляции определяют особенности развития артериальной гипертонии. Ослабление механизмов нервной саморегуляции кровообращения (сдвиги на этапе прямых и обратных связей) приводит к тому, что реакции на гуморальные воздействия становятся длительными, застойными, приобретают гипертоническое течение. Не просто легче или тяжелее, а качественно своеобразно развивается артериальная гипертония в пожилом и старческом возрасте.

Возрастные изменения нейрогуморальной регуляции определяют особенности развития коронарной недостаточности, инфаркта миокарда в старости, в основе развития которых лежит атеросклероз сосудов сердца. Коронарная недостаточность — результат несоответствия уровня окислительных процессов в сердце и степени его кровоснабжения. Отсюда развитие кислородного голодания, гипоксии миокарда, нарушение процессов генерации энергии в сердечной мышце и на этой основе грубое нарушение сократительной способности сердца, порой несовместимое с жизнью.

Коронарная недостаточность, недостаточность мозгового кровообращения могут возникнуть при обычном уровне кровоснабжения, но резком усилении метаболизма тканей, напряжении в них окислительных процессов. Например, при максимальных мышечных нагрузках коронарное кровообращение усиливается, однако напряженность энергетических процессов в сердце нарастает настолько, что, казалось бы, усиленное кровоснабжение миокарда становится недостаточным. Вот почему врач при лечении коронарной недостаточности, инфаркта миокарда стремится не только расширить коронарные сосуды, но и уменьшить потребность сердца в кислороде.

Старение приводит к ограничению коронарного кро-

вотока, к ограничению мозгового кровоснабжения. Так, у старых собак, не страдающих, как известно, атеросклерозом, коронарный кровоток равен (41.02 ± 2.9) , у молодых — (54.7 ± 4.1) мл/мин. У человека нарушения кровоснабжения сердца и мозга еще более значительны, что становится причиной частого инфаркта миокарда, инсульта. Это связано с прогрессирующим нарушением кровоснабжения, бурным развитием атеросклеротического процесса, нарушением метаболизма тканей. Сдвиги в кровоснабжении сердца становятся столь значимыми, что не обеспечивают даже пониженных потребностей тканей в кислороде. При инфаркте миокарда часто наступает внезапная смерть. Известно, что грубые, порой несовместимые с жизнью нарушения деятельности сердца в первые минуты после закупорки сосуда могут возникнуть на фоне неисчерпанных энергетических резервов миокарда. Они связаны с резким нарушением ионного транспорта. Этому способствуют возрастные изменения мембран клеток, их липидного слоя, ионных каналов. Быстрый вход в клетку ионов натрия и кальция, потеря ионов калия приводят к грубым нарушениям ритмической и сократительной функции сердца, нарушению электромеханического сопряжения, к остановке сердца, к гибели человека. При более медленном возникновении нарушений кровоснабжения сердца и мозга сказываются возрастные изменения в системах генерации и транспорта энергии, нарастает сердечная недостаточность. Одна и та же степень ограничения коронарного кровоснабжения приводит к более грубым изменениям деятельности сердца у старых животных (рис. 31). В старости ограничены процессы генерации энергии в клетке, при усилении функции в ней быстрее накапливаются недоокисленные продукты обмена, изменяется концентрация водородных ионов, снижается содержание макроэргических фосфорных соединений, развивается гипоксия. Следовательно, не только изменение кровоснабжения, но и сдвиги в метаболизме могут способствовать развитию коронарной недостаточности, недостаточности мозгового кровообращения в пожилом и старческом возрасте. В старости снижается мощность антисвертывающей системы крови, что способствует образованию тромбов, закупорке сосудов, возникновению инфарктов и инсультов.

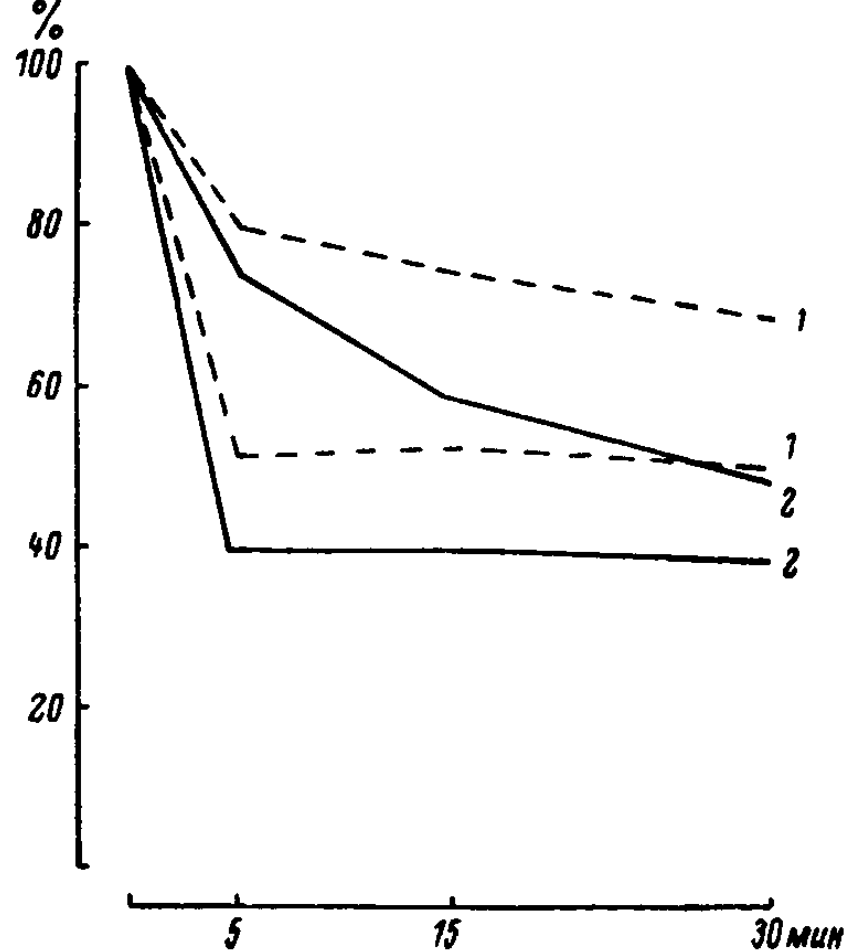


Рис. 31. Влияние ограничения коронарной перфузии (на 70 %) на сократительную способность сердца взрослых (*пунктирная линия*) и старых (*сплошная*) крыс (у старых животных возникает более выраженное падение силы сокращений сердца в 4—5 раз и чаще возникают нарушения ритма).

1 — частота сердечных сокращений; 2 — сила сердечных сокращений.

В механизме возникновения коронарной недостаточности важна роль сдвига в нейрогуморальной регуляции. Коронарную недостаточность можно моделировать в эксперименте гуморальными воздействиями (введение вазопрессина, адреналина) и нарушением нервной регуляции (хроническое раздражение вагосимпатического ствола). Было показано, что при введении малых доз этих веществ признаки коронарной недостаточности у старых кроликов резче выражены, чем у молодых, при раздражении нерва — у молодых. Особое значение в возникновении артериальной гипертензии, инфаркта миокарда имеет гормон задней доли гипофиза — вазопрессин, который одновременно является и антидиуретическим гормоном. Он регулирует обратное всасывание в канальцах почек. В физиологических условиях у молодых людей находящийся в крови вазопрессин оказывает в основном антидиуретический эффект.

Вместе с тем в пожилом и старческом возрасте создаются предпосылки для выраженного действия вазопрессина на сердечно-сосудистую систему, а ведь он вызывает значительный спазм сосудов сердца. Оказалось, что растет чувствительность сосудов к вазопрессину. У старых животных значительно меньшие дозы вазопрессина вызывают явления коронарной недостаточности, нарушения мозгового кровотока, общей гемодинамики. В нашей лаборатории показано, что у здоровых пожилых людей, а также у больных гипертонической болезнью резко возрастает содержание вазопрессина в крови.

По данным И. В. Фролькис, в гладкомышечных клетках стенки сосудов есть возбуждающие и тормозные рецепторы. К старости увеличивается число возбуждающих рецепторов, и это способствует спазму сосудов. Сочетание повышенной чувствительности сердечно-сосудистой системы к вазопрессину и высокого его содержания создает предпосылки для развития артериальной гипертонии, коронарной недостаточности. Понимание сути процесса важно и для построения его рациональной терапии. Изменив структуру молекулы вазопрессина, можно получить вещество, не вызывающее биологических эффектов этого гормона, но конкурирующее с ним в действии на клетку. Оно, по нашим данным, ослабляет развитие коронарной недостаточности.

Боль — первый симптом болезни. Если бы патологические процессы протекали безболезненно, человек мог бы в ряде случаев продолжать обычную деятельность, несмотря на катастрофические изменения внутри организма. В старости часто возникают безболевые инфаркты миокарда, развиваются приступы стенокардии без острой боли. Это также связано с возрастными сдвигами в регуляции — деструкцией, гибелью многих нервных окончаний, изменением возбудимости нервных центров.

В деятельности мозга, в реакции организма большое значение имеют вещества, названные нейропептидами. Они существенно отличаются по химической природе, не обладают общим свойством — модулировать, регулировать течение процессов в мозге. Многие из них влияют на формирование ощущения боли, поведение, течение стресса и др.

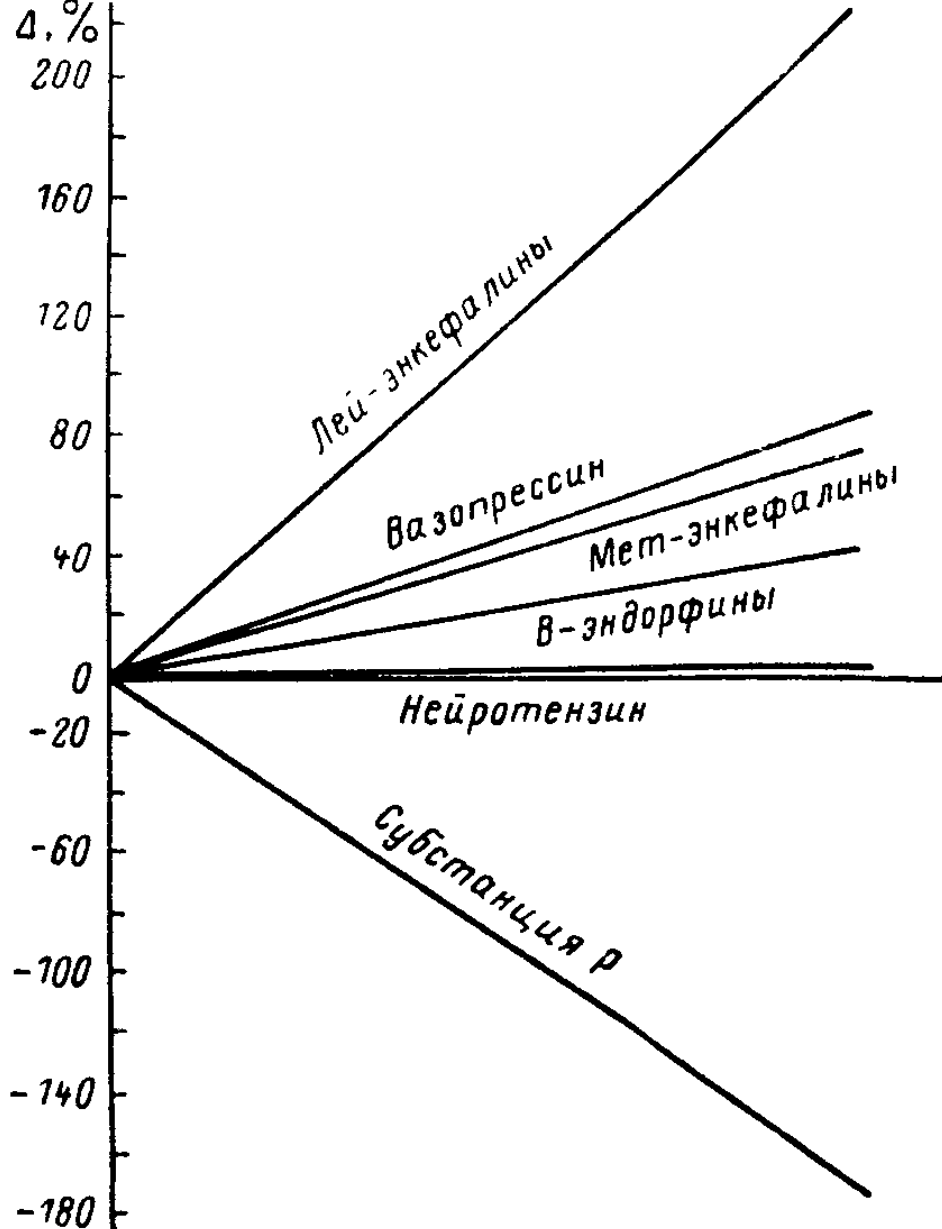


Рис. 32. Изменение в старости концентрации в крови различных нейропептидов.

Исходный уровень — взрослые животные.

В старости падает в крови концентрация нейропептида — субстанции Р. Он обладает выраженным сосудорасширяющим свойством. Рост вазопрессина, снижение концентрации субстанции Р способствуют возникновению гипертонии (рис. 32). Большое значение в снятии боли при самых различных состояниях имеет система нейропептидов — эндорфины—энкефалины. Повышение их концентрации приводит к ослаблению боли, действует как антистрессовый фактор. По данным Г. В. Валуевой, М. В. Фролькис, в крови старых животных резко нарастает содержание энкефалинов и падает — эндорфинов. Это приводит к изменению болевых ощущений, в частности и при инфаркте миокарда.

Клиницистам хорошо известно, что у пожилых людей особенно часто развиваются явления сердечной не-

достаточности — снижается сократительная функция сердца, наступают нарушения циркуляции крови. Проведенный экспериментальный анализ показал, что это связано с нарушением процессов генерации и транспорта энергии в сердечной мышце, с нарушением обмена кальция. Одна и та же нагрузка, легко переносимая молодым человеком может у старого вызвать глубокие, порой необратимые изменения в сердце.

Особо остро стала проблема взаимоотношения старения и атеросклероза. Атеросклероз и его проявления — одна из основных причин смертности пожилых и старых людей. Широкая распространенность атеросклероза в наши дни позволяет ряду исследователей считать, что это заболевание связано с особенностями жизни в современном обществе. Вместе с увеличением средней продолжительности жизни человека, увеличением доли пожилых и старых людей растет распространенность атеросклероза и его проявлений. Быть может, значительная продолжительность жизни человека — один из факторов, способствующих развитию, выявлению атеросклеротического процесса, требующего определенного времени для своего формирования. Проводившиеся по одному плану исследования в США и ряде европейских стран выявили отложение липидов в интиме аорты у 100% лиц обоего пола начиная с 10-летнего возраста. В 10—19 лет в 16% обнаруживаются фиброзные бляшки в брюшной аорте. У мужчин в возрасте 10—19 лет липидные пятна внутренней оболочки аорты занимают 9.9%, у женщин — 17.1%. Общая площадь атеросклеротических изменений венечных артерий у мужчин увеличивается с 2—3% поверхности внутренней оболочки в возрасте 10—19 лет до 60—62% в возрасте 80—89 лет. Все это подчеркивает справедливость утверждения А. М. Вихерта, что центр тяжести современных исследований по атеросклерозу у человека должен быть перенесен на исследование детского и юношеского возраста, так как при развившемся атеросклерозе, т. е. в 40—50 и даже 30—40 лет, трудно выделить, что является ведущим на этапе его возникновения, приуроченного к ранним периодам жизни человека.

Тяжелое заболевание пожилых — паркинсонизм, встречающийся у людей старше 60 лет в 50 случаях на 1000 человек. При паркинсонизме страдает дви-

гательная и психическая сфера человека, он становится скованным, развивается дрожание головы, рук, ног. Показано, что это заболевание связано с нарушением функции экстрапирамидной системы, регулирующей сложные двигательные акты. Молекулярные механизмы паркинсонизма определяются нарушением в синтезе медиатора — дофамина. Из-за недостаточного количества дофамина нарушается связь отдельных структур мозга, что в свою очередь нарушает координацию движений.

Одна из основных причин развития паркинсонизма — атеросклероз сосудов мозга. В опытах, проведенных в нашей лаборатории Ю. Е. Рушкевичем, было показано, что и у крыс, не страдающих атеросклерозом, развивается экстрапирамидная недостаточность. Нарушения двигательной активности возникают у них при меньших силах раздражения структур мозга; у этих животных изменен синтез дофамина. Существенное значение приобретают и сдвиги в других отделах мозга, регулирующих двигательную активность. Таким образом, возрастные изменения центральной нервной системы создают предпосылки для развития паркинсонизма. Присоединение к возрастным изменениям атеросклеротических сдвигов приводит к возникновению болезни.

Множество человеческих жизней уносят злокачественные образования, рак, частота возникновения которого нарастает с возрастом. От злокачественных образований в возрасте 20—29 лет умирает 11.9 мужчин на 100 тыс. человек, а в возрасте 60 лет — 963.4. Изучение соотношения старения и рака интересно в русле общей дискуссии о болезнях и старости. Многие, казалось бы, в этих двух состояниях противостоят друг другу. При старении снижается митотическая активность клеток, падают потенциальные возможности генетического аппарата, биосинтеза белка. Вместе с тем опухолевые клетки отличаются особой способностью к делению, недостаточностью морфологической и функциональной дифференцировки, бурным и непрерывным новообразованием больших количеств белка и нуклеиновых кислот.

По мнению многих ученых, в раковой клетке прекращается деятельность механизма, ограничивающего активность биосинтеза белка, возникает новый тип ре-

гуляции генетической активности, связанный с действием вирусов, канцерогенов.

Сторонник «химической» теории Л. М. Шабад много лет доказывает связь возникновения рака с особыми химическими веществами — канцерогенами. По Ф. Бернету, рак возникает в результате мутации соматической клетки и последующего отбора мономутантных опухолевых клеток. Эти «запрещенные» клетки иммунологически разрушаются. В старости иммунологическая защита ослабевает, и развивается опухоль.

Сейчас появляется все больше и больше сторонников вирусной теории. В клетках всегда есть онкогенные вирусы. Их неактивное состояние обусловлено включением клеточных репрессоров. При старении наступает перестройка работы генетического аппарата клетки. Нарушения в регуляторном механизме способствуют проявлению активности онковирусов, перерождению клетки.

Существует ряд возрастных изменений, способствующих развитию опухолей при старении. По адапционно-регуляторной теории, первичные механизмы этого процесса связаны со сдвигами в регулировании генома. Именно они, нарушая работу генетического аппарата, создают условия для реализации онковирусов, заключенной в них информации. Нарастающие сдвиги в регуляции генома приводят к большей уязвимости клетки к действию канцерогенных факторов, делают реальным включение ранее неработавших генов, способствующих перерождению клеток.

Важный механизм ракового перерождения клетки связан, по нашему убеждению, с изменением взаимоотношения между генетической активностью и уровнем поляризации клеточной мембраны. Выше приводились данные о том, что при активизации биосинтеза белка развивается гиперполяризация клетки. Связанные с ней сдвиги оказывают регуляторное влияние на активность генетического аппарата. В соответствии с выдвигаемой автором книги гипотезой один из механизмов ракового перерождения клетки можно представить следующим образом. Нарастающая под влиянием онкогенных факторов активация генетического аппарата в условиях одновременного нарушения мембраны сопровождается выключением мембранных механизмов регуляции генетической активности, отсутствием гиперполяризации,

подавляющей биосинтез. Действительно, раковые клетки характеризуются низкой величиной мембранного потенциала. Согласно этому представлению, первичные сдвиги в клеточной мембране способствуют раковому перерождению. Иными словами, здесь происходит разрыв между активацией биосинтеза белка и уровнем поляризации клеточной мембраны. В старости изменяются соотношения между биосинтезом белка и уровнем поляризации клеточной мембраны, что создает предпосылки для нарушения регуляторного механизма и деятельности генетического аппарата, перерождения клетки. Следует учесть и существующую связь между мембранным потенциалом клетки и ее делением.

Большое значение в механизме частого развития опухолей имеют возрастные сдвиги в нейрогуморальной регуляции, изменение соотношения различных половых, гипофизарных гормонов; их дисбаланс также способствует раковому перерождению клеток. Прямо доказано существование гормонзависимых опухолей. Нейрогормональная перестройка, развивающаяся в климактерическом периоде, может приводить к возникновению рака яичников, матки, грудной железы. Важной закономерностью старения является ослабление нервного контроля. При этом изменяются нервные влияния как на этапе прямой, так и обратной связи. Это может стать одним из факторов, способствующих злокачественному перерождению.

В любом возрасте диабет — результат снижения эффективной инсулиновой обеспеченности организма, вследствие чего наступают глубокие нарушения обмена углеводов, жиров, белков. Обычно развитие диабета связано с первичными нарушениями в β -клетках поджелудочной железы и недостаточным поступлением инсулина в кровь. В старости последовательность может быть изменена. В развитии диабета возрастает значение внепанкреатических факторов. Так, накопление ингибиторов инсулина в крови, уменьшение числа инсулинорецепторов ведут к тому, что нормальные или даже повышенные количества инсулина становятся малоэффективными, развивается инсулиновая недостаточность.

Действительно, в нашем коллективе прямо показано, что содержание инсулина в крови старых людей и животных может расти. Однако инсулиновая ак-

тивность, физиологическая эффективность инсулина падают, так как его действие угнетено.

Снижение инсулиновой активности крови, инсулиновая недостаточность ведут к усилению функции поджелудочной железы, к ее перенапряжению, и в конце концов возникает диабет — результат панкреатического и внепанкреатического факторов. Такое понимание развития диабета намечает и новые пути его терапии: создание должной инсулиновой обеспеченности путем разрыва связи инсулина с его ингибиторами, активации уже имеющегося в крови гормона.

Чаще всего рассматривается одна сторона связи: старение — болезни. Вместе с тем большое значение имеет установление влияния болезней на темп старения. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, диабет не только у пожилых, но и у молодых людей могут влиять на темп старения, приводя к развитию преждевременного старения. Артериальная гипертония будет усугублять возрастные изменения кровоснабжения тканей, их кислородное голодание; ишемическая болезнь сердца — способствовать нарастанию энергетической недостаточности, падению сократимости сердца и др. Установление связи между старением и болезнями важно не только теоретически, но и практически. Связь между старением и основными заболеваниями, уносящими человеческие жизни, убеждает в том, что наиболее фундаментальный, эффективный путь профилактики возрастной патологии — замедление темпа старения. И, действительно, при экспериментальном продлении жизни, к примеру при ограниченной диете, у подопытных животных отодвигаются сроки возникновения болезней. Признание связи, общего и различного в течении старения и болезней позволяет искать пусковые механизмы развития патологии, время их возникновения, качественные переходы и тем самым разрабатывать конкретные и своевременные средства их профилактики и лечения.

ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНИ

Общие подходы

Говорят, что теория — это когда известно «почему», но неясно «как»; практика — когда известно «как», но неизвестно «почему». Слияние теории и практики должно позволить не только понять, объяснить, но и повлиять, изменить.

Представления о фундаментальных механизмах старения имеют отнюдь не чисто познавательный интерес. Они должны лечь в основу целенаправленных попыток увеличения продолжительности жизни. Уже сегодня немало накоплено знаний о механизмах старения, чтобы вести целенаправленный поиск. Кроме того, есть «случай», который приходит к тому, кто ищет. Уже в древности люди стремились использовать различные средства для увеличения сроков жизни — чеснок, смесь золота и ртути, корень мандрагоры, шпанские мушки и др. В 1913 г. французский ученый А. Дастр писал: «Чтобы достигнуть конца отведенной нам долговечности, не следует рассчитывать ни на жизненный эликсир, ни на золото алхимиков, ни на камень бессмертия, который не помешал его изобретателю Парацельсу умереть на 58-м году жизни, ни на трансфузии, ни на небесную постель Граама, ни на герономию царя Давида, ни на каких шарлатанов и ни на каких утешителей. Искусство продлит жизнь — это искусство не сократить ее» (А. Дастр. Жизнь и смерть. СПб., 1913. С. 81).

Еще очень многое мешает человеку использовать данные ему природой биологические возможности. И вместе с тем лозунг нашего времени, основанный на достижениях современной науки, — не только не укорачивать, но и продлевать, увеличивать, удлинять; не философия пассивности, а активное начало. Проблема

увеличения продолжительности жизни стала на твердую научную основу.

Влияние нашего времени — выделение специальных классов веществ, получивших название геропротекторы, которые защищают организм от старения, замедляют его течение. Близки к ним и широко применяемые в клинике гериатрические средства, повышающие устойчивость организма в старости и тем самым способствующие выздоровлению человека, предупреждению преждевременного старения. Конечно, разделение это условное, и между этими двумя группами веществ есть много общего.

В конечном итоге надо стремиться к триединству эффектов при применении геропротекторов: пролонгирующий — увеличение продолжительности жизни; профилактический — отдаление сроков возникновения возрастной патологии; ювенологический — замедление темпа старения, уменьшение биологического возраста человека. Иными словами, речь идет не только о количестве, но и о качестве жизни. В поиске средств увеличения сроков жизни мы должны стремиться изменить ход гомеорезиса и тем самым сдвинуть сроки неблагоприятных возрастных изменений, по возможности восстановить утраченное.

Основные заболевания человека — атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и мозга, артериальная гипертония, рак, диабет. Это болезни второй половины человеческой жизни. Вот почему, повлияв на темп старения, на возрастной гомеорезис, можно отодвинуть сроки их наступления. А это значит, что средства влияния на темп старения могут стать наиболее радикальным методом профилактики основных заболеваний человека. Действительно, ряд использованных в эксперименте средств увеличения продолжительности жизни (ограниченные диеты) сдвигают во времени и уменьшают число ряда заболеваний (опухоли, поражения сердца и почек). В литературе часто обсуждается вопрос — как повлияет ликвидация основных заболеваний на продолжительность жизни? Однако для практики чрезвычайно важен и другой вопрос — как повлияет изменение темпа старения на возникновение основных заболеваний?

В опытах по пролонгированию жизни важно изучение не только средней и максимальной продолжитель-

ности жизни, но и определение всей кривой смертности. Опыты по пролонгированию жизни длительны и трудоемки. Необходимо создание системы отбора, скрининга геропротекторов. Для этого целесообразна последовательная работа на культурах клетки, дрозофилах, разных линиях мышей и крыс.

Цель геронтологии — не только продлить жизнь, но и улучшить ее, сделать ее активнее, трудоспособнее, творчески насыщеннее. Вот почему такое внимание уделяется тем сдвигам, которые наступают в организме при действии геропротекторов, определению биологического возраста как меры жизнеспособности организма. Биологический возраст должен дать возможность прогнозировать будущую продолжительность жизни. Современный исследователь стремится на основе влияния геропротекторов на биологический возраст отобрать наиболее эффективные из них. Это дает большой выигрыш во времени.

И, наконец, анализ действия средств, увеличивающих продолжительность жизни, важен для раскрытия фундаментальных механизмов старения. Эффективность его действия может быть доказательством роли того звена, на которое направлено воздействие, в генезе старения. Вот почему это направление имеет не только прикладное, но и фундаментальное значение. Действительно, то, что антиоксиданты увеличивают продолжительность жизни, говорит о роли свободных радикалов в механизме старения; то, что сорбционные методы (сорбция — поглощение) приводят к росту длительности жизни, — о роли аутоинтоксикационного компонента в развитии старения; то, что ингибиторы биосинтеза белка продлевают жизнь, — об участии в механизме старения этого процесса, и др. Возможное влияние многих факторов на развитие старения и отсутствие радикального эффекта от каждого из них подтверждает положение о многопричинности старения.

В последнее время возникают предположения о том, что при старении, благодаря изменению регуляции генома, в клетке могут появляться белки, ранее не синтезировавшиеся, нарушающие ее деятельность. В этом случае могли бы появиться новые, многообещающие подходы к пролонгированию жизни, связанные с удалением, разрушением, обезвреживанием этих белков. Как ни мрачно сознание того, что в клетке есть меха-

низм уничтожения, это может оказаться спасительной «точкой опоры», воздействие на которую предохранит клетку от гибели. И все равно этот «роковой выстрел» будет не первопричиной, а следствием уже начавшегося старения.

Питание

Марк Твен писал, что единственный способ сохранить свое здоровье — есть то, что не хочешь; пить то, чего не любишь, делать то, что не нравится. В этой шутке Твена есть доля истины — в борьбе за здоровье, за активное долголетие необходимо перестроить свой образ жизни, сделать так, чтобы определенные его особенности стали составной, естественной, неотъемлемой частью жизни человека.

Широкая общественность всегда проявляла интерес к образу жизни долгожителей. Среди факторов, способствующих развитию долголетия, большое значение придается питанию. В исследованиях, выполненных в Институте геронтологии АМН СССР, показано, что для питания долгожителей характерна невысокая калорийность, низкое содержание сахара, высокое содержание растительных продуктов, витаминов, антиоксидантов. Об очевидной роли диетических факторов свидетельствует и то, что тучные, ожиревшие люди в большей мере страдают различными заболеваниями, и в первую очередь атеросклерозом, диабетом, а продолжительность их жизни меньше. Данные об этом противоречивы — от полного отрицания влияния тучности на сроки жизни до признания ее большой роли. Продолжительность жизни тучных людей, так же как и очень худых, меньше, чем у людей с нормальной массой. Немецкий геронтолог В. Рис установил, что люди, страдающие ожирением, живут в среднем на 6—8 лет меньше. Пусть это и определенное преувеличение, однако оно правильно фиксирует внимание на пагубности излишней массы. Следует отметить широкое распространение среди населения многих стран ожирения, тучности. В СССР им страдает 26% населения, а в ГДР — до 40%. Особенно опасно переедание в раннем детстве. Таким детям грозит ожирение, они развиваются в условиях уже нарушенной нейрогормональной регуляции

внутренней среды организма, с его болезненными последствиями. Экспериментально удалось показать, что если группу крысят только первые недели кормить больше, чем их сверстников, то уже на всю жизнь у них остается более высокий вес, большее содержание липидов, более напряженная функция поджелудочной железы и ряд других существенных нарушений. В развитии переедания и последующего ожирения большое значение имеет пищевой центр, локализованный в гипоталамусе. Он определяет пищевое поведение, аппетит, который должен соответствовать потребности организма в пище. Из-за разрегулирования гипоталамуса в процессе старения, особенно в климактерическом периоде, возникает несоответствие между возбудимостью пищевого центра и энергетическими тратами организма, развивается переедание, часто ведущее к ожирению.

В гипоталамусе есть два центра — аппетита и насыщения. Существует интересная модель развития переедания и ожирения — разрушение вентромедиального ядра гипоталамуса, центра насыщения приводит к резкому возрастанию аппетита, к ожирению. В. В. Безрукову удалось показать, что как у взрослых, так и у старых крыс разрушение этого ядра гипоталамуса приводит к гормональным сдвигам. Раньше всего нарастает при этом содержание инсулина — гормона, способствующего накоплению жира, и падает содержание ряда гормонов, расщепляющих жир (гормоны щитовидной железы, адреналин и др.). Важно то, что у ожиревших крыс чаще возникает ряд патологических процессов (диабет, повреждение сосудов и сердца), которые становятся причиной гибели животных. По данным австралийского геронтолога А. Эверитта, продолжительность жизни ожиревших крыс в среднем 323 дня, т. е. в 2.5 раза короче жизни нормальной продолжительности. Итак, при ожирении нередко возникает порочный круг — чрезмерное потребление пищи ведет к изменению возбудимости пищевого центра, что в свою очередь усиливает аппетит. Все это уже само по себе косвенно свидетельствует о необходимости ограничений в питании человека. Внутривутробно, в первые недели после рождения устанавливается определенная возбудимость гипоталамуса. Вот почему перекормливание в это время может на всю жизнь сохра-

нить высокий уровень возбудимости пищевого центра со всеми пагубными последствиями, включая раннее развитие диабета и атеросклероза.

Первыми экспериментальными попытками изучения влияния ограниченной диеты пытались доказать, что темпы роста связаны с продолжительностью жизни. В 1915 г. американские исследователи Т. Осборн и Т. Мендель показали, что задержка роста, вызванная ограничением питания, увеличивает продолжительность жизни. Особенно много в этом направлении сделал С. Маккей из Корнельского университета. В исследованиях на форели, начатых в 20-е годы, Маккей установил, что ограничение калорийности пищи и даже ограничение только содержания белка увеличивает срок жизни.

Дальнейшие работы показали, что ограничение калорийности потребляемой пищи на 20—60% вызывает пролонгирующий эффект. Пища должна быть качественно полноценной (витамины, микроэлементы). Время от времени животных переводили на нормальный рацион, чтобы дать им возможность завершить рост. Оказалось, что существует связь между возрастом перехода животного на диету, степенью ограничения диеты и продолжительностью жизни. Так, снижение потребления пищи в сосунковом периоде приводило к снижению смертности на 71%, после достижения половой зрелости — на 85%. Перевод молодых мышей, крыс и золотистых хомячков на кормление через день увеличивал продолжительность жизни на 17, 32 и 9%; соответственно перевод этих животных в возрасте 12 мес увеличивал срок жизни на 29, 43 и 30%. Увеличение продолжительности жизни наблюдалось и при переводе на диету «пожилых» крыс — старше 400 дней. Несколько неожиданными явились результаты опытов и в другой постановке — ограничение калорийности в первой половине жизни и неограниченное питание во второй. Мыши, крысы, хомячки пережили своих контрольных сородичей на 39, 61 и 50%.

Важно подчеркнуть, что есть какой-то оптимум ограничения диеты. Сперва по мере снижения калорийности пищи сроки жизни прогрессивно нарастают, а затем это не приводит к росту продолжительности жизни и даже увеличивает смертность. Итак, не просто максимальное ограничение, а оптимум его способствует

росту продолжительности жизни. Кроме того, экспериментальные данные убеждают, что степень ограничения диеты в различные возрастные периоды должна быть неодинаковой — что полезно в раннем возрасте, то может оказаться вредным в позднем. Чем старше животное, тем меньше был пролонгирующий эффект.

Ограниченная диета влияет именно на темп возрастного развития, старения. Об этом свидетельствует увеличение под ее влиянием не только средней, но и максимальной продолжительности жизни. Кроме того, рост продолжительности жизни происходит не за счет уменьшения смертности на ранних этапах онтогенеза, а изменения всей кривой смертности.

Чрезвычайно важно, что ограниченная диета обладает профилактическим действием, отодвигает сроки наступления возрастной патологии — нарушений функции сердца, атеросклероза, диабета, почечных заболеваний, повреждения костной ткани. Так, опухоли наблюдались у 60% контрольных животных, а в опытах на животных того же возраста — только у 10%; заболевания сердца у старых крыс обнаруживались в 92%, а у животных того же возраста с ограниченной диетой — только в 26%. Уменьшение рациона благоприятно влияло на систему иммунитета и на возникновение так называемых иммунодефицитных заболеваний. Калорийно недостаточная диета только отодвигает время наступления болезней, но не избавляет от уже возникших.

Важная составная часть рациона — белки. Определенное ограничение их количества уже само по себе ведет к пролонгирующему эффекту. Так, у крыс при содержании в рационе 51, 30, 23, 22 и 8% белка максимальная продолжительность жизни была равна 810, 847, 1072, 895 и 1251 дням. Известно, что около 80% аминокислот, из которых состоят белки, могут синтезироваться в самом организме, а остальные должны поступать с пищей. Вот почему слишком резкое ограничение количества белка может неблагоприятно сказаться на ряде функций организма, на «качестве» жизни. Механизм белковоограниченной диеты не связан, очевидно, со сдерживанием роста, так как ограничение белка не влияет на уменьшение массы тела и темп роста.

Очень интересные опыты проведены в нашем коллективе Ю. Г. Григоровым и его сотрудниками. Они начали применять белковоограниченную диету у старых крыс (12% белка в рационе вместо 22%). Даже в этом случае белковоограниченная диета приводила к увеличению сроков жизни (на 34% по отношению к моменту перевода на диету). Интересно, что это положительное влияние диеты сопровождалось ощелачиванием крови. Вообще «щелочная диета» вызывала выраженное продолжение жизни. Кстати, к щелочным пищевым продуктам относятся морковь, помидоры, картофель, яблоки, груши, а к кислотообразующим — мясо, яйца, рис, рыба.

Более того, для роста продолжительности жизни бывает необходимым ограничивать потребление не всего белка, а даже одной аминокислоты. Так, 2—3-кратное снижение содержания аминокислоты — триптофана — в рационе приводило к заметному удлинению жизни.

Важно, что калорийно-ограниченная диета влияет не только на продолжительность жизни животных, но и на их функциональное состояние, на все уровни процесса обмена веществ. Показано, что под влиянием диеты изменяется состояние генома клеток, биосинтеза белка в них, состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, системы иммунитета и др. — это не просто замедленный темп обычных возрастных сдвигов, но и качественное их изменение, это не просто растянутое во времени обычное индивидуальное развитие, а новая траектория гомеорезиса организма.

В. Н. Никитиным было показано, что при ограниченной диете существенно изменяется нейрогуморальная регуляция — растет концентрация в крови гормона гипофиза кортикотропина и гормона коры надпочечников кортикостерона, снижается концентрация тиреотропного гормона, тироксина, инсулина; сдвигается время наступления половой зрелости и др. Опытные животные отличались по способности спаривания, которое сохранялось у них до 33—36 мес по сравнению с 20—28 мес у контрольных крыс.

В. Н. Никитин полагает, что механизм действия диеты на организм связан с развитием «мягкого стресса», в условиях которого по-иному протекают

многие жизненные процессы. Наиболее популярна гипотеза «изнашивания»: организм тратит в течение жизни определенное количество энергии, и от скорости ее траты зависит продолжительность жизни. Ограниченная диета как бы растягивает эти траты во времени и тем самым способствует увеличению сроков жизни. Однако пища — не просто «топливо», а стимулятор деятельности организма. При приеме пищи активируются секреторная и двигательная активность пищеварительного тракта, энергетические траты, биосинтез белка в печени и др. Кроме того, ряд продуктов превращения пищевых веществ обладают высокой физиологической активностью.

Ограниченная диета — один из наиболее эффективных способов влияния на темп процесса старения. В соответствии с адаптационно-регуляторной теорией возрастное развитие связано с изменением в разных звеньях саморегуляции жизненных процессов. Вот почему наиболее эффективны средства многоточечного приложения. Именно такой системностью действия и характеризуется ограниченная диета. Немаловажное значение имеют при этом гипоталамические механизмы регуляции. Именно здесь расположены центры аппетита и насыщения, связанные с другими нервными центрами, с железами внутренней секреции. Изменение их состояния, чувство голода — важный стимул для всей перестройки деятельности внутренней среды организма. В условиях ограничения поступления энергетического и пластического «материала» мобилизуются адаптивные механизмы, направленные на уменьшение метаболических трат организма, использование более экономичных путей обеспечения функций, снижается синтез РНК и белка, падает температура тела. Весь этот комплекс сдвигов и активизирует процессы витаукта, увеличивает продолжительность жизни. Таким образом, влияние калорийно-ограниченной диеты в конечном итоге связано с изменением соотношения процессов старения и витаукта, проявления которого может быть выявлено на разных уровнях жизнедеятельности организма.

Очевидно, с влиянием на процессы регуляции связан пролонгирующий эффект белково-ограниченной диеты. Как указывалось, к пролонгированию жизни приводит недостаток в пище одной аминокислоты —

триптофана — предшественника физиологически очень активного вещества в мозге, медиатора — серотонина, который определяет связь многих нервных клеток, в том числе и в гипоталамусе. При участии серотонина осуществляются стрессовые реакции. В пролонгирующем действии триптофана этот механизм играет большую роль. В состав белков входит ряд аминокислот, являющихся медиаторами возбуждения и торможения в мозге. Очевидно, при ограниченной белковой диете изменяется и их баланс в центральной нервной системе. в связи с этим изменяется и регуляция многих жизненных процессов. Кроме того, белки, аминокислоты — прямые стимуляторы многих процессов в тканях.

Следует отметить своеобразие состояния, в котором находятся подопытные крысы: они не только по характеру молекулярных, клеточных, регуляторных механизмов, но и по ряду общих параметров отличаются от контрольных животных. Крысы эти характеризуются иными поведенческими реакциями: они более возбудимы, агрессивны, у них легче возникают судорожные припадки, ими хуже переносятся острые стрессовые ситуации, ослабляется тормозной процесс, у них высока смертность на ранних этапах онтогенеза и др. Изменение пищевого поведения приводит к сдвигам и в других поведенческих реакциях. Как бы то ни было, ограничение диеты приводит к качественно другой форме приспособления организма к среде. Следует иметь в виду, что значительная продолжительность жизни — это только одно из свойств биологической организации, еще далеко не всегда оптимальной для жизни, в определенных средовых условиях. Вот почему величайшую осторожность следует соблюдать при перенесении экспериментальных данных на человека. Ведь жизнь должна быть не только долгой, но и полноценной. Необходима большая работа по «очеловечиванию» этих экспериментальных данных, по поиску оптимума диетических воздействий. Простое формальное перенесение результатов опытов с животных на человека недопустимо.

В результате технического и экономического прогресса изменились условия питания в СССР — увеличилось потребление продуктов животного происхождения (жиры, яйца, мясо, молоко), сахара и снизилось потребление хлебобулочных изделий, многих овощей. О прин-

ципиальной необходимости пересмотра ряда норм питания свидетельствуют данные о связи особенностей питания и болезней человека. Длительные наблюдения за членами так называемого антикоронарного клуба в Нью-Йорке показали, что рационы с низкой калорийностью (1600 ккал) и низким содержанием жиров (10% энергоемкости) способствовали снижению заболеваний ишемической болезнью сердца в 3.5 раза. В Институте геронтологии АМН СССР Ю. Г. Григоров установил, что степень атеросклеротических нарушений у пожилых людей с калорийностью суточного рациона 1600—2100 ккал была значительно меньшей, чем у людей, рацион которых был равен 2650—3100 ккал.

Уникальное исследование было проведено в одном из домов престарелых Мадрида на 120 мужчинах и женщинах старше 65 лет. Половина обследуемых получала обычную диету с калорийностью 2300 ккал и содержанием белка 50 г/сут (контрольная группа). Другая половина получала эту диету по четным числам, а по нечетным калорийность снижалась до 885 ккал, содержание белка до 36 г/сут заменой обычной диеты на литр молока и 500 г свежих фруктов. За трехлетний период наблюдений как число умерших, так и заболевших в контрольной группе было вдвое больше. Многие исследователи приходят к выводу, что увеличенное содержание жира в пище приводит к развитию холестеринемии и атеросклеротическому процессу. Так, по данным американского исследователя В. Кийса и соотр., потребление жира в Японии — 8% общей калорийности рациона, в Индии — 13, в Бразилии — 18, в Италии — 20, в Испании — 22, во Франции — 30, в Англии — 35, в Швеции — 38, в США — 41%. Эти показатели хорошо коррелируются с высотой холестеринемии, со степенью распространения атеросклероза в этих странах.

Переселение у человека часто сочетается с низкой двигательной активностью. Эти люди как бы на себе моделируют преждевременное старение. Абсолютно прав Н. М. Амосов, страстно убеждающий, доказывающий значение для «качества» жизни обратных взаимоотношений — высокой двигательной активности и ограничения в питании.

Известно, что процесс старения связан с нарушениями в синтезе белка, со снижением синтеза опреде-

ленных классов РНК. Исходя из этого, американский патолог Д. Фрэнк предложил как будто простой способ — добавлять к пище РНК, получаемую от дрожжей. Он утверждает, что тысячи стариков, которых он лечил нуклеиновыми кислотами, почувствовали улучшение здоровья. Больные, которым было за 80 и даже за 90 лет, страдавшие от множества старческих немощей: болезней сердца, артрита, эмфиземы легких, диабета, через месяц-другой испытывали удивительное чувство омоложения. Очевидно, что рекламное заявление не отражает истинного эффекта. Метод не получил распространения. Экспериментальные данные также не подтвердили сделанные выводы.

Важная, актуальная проблема — специфика питания пожилых людей. Известно, что сбалансированное питание должно соответствовать особенностям обмена веществ человека. У пожилых людей уже в покое снижено потребление кислорода, уменьшено число клеточных элементов, наступают существенные изменения в обмене веществ. Кроме того, с возрастом снижается двигательная активность людей, их энергетические траты. Отсюда вывод о необходимости снижения энергоемкости пищи, о необходимости ее антиаторогенности, высокой антиоксидантной активности, легкой перевариваемости, нормализующего влияния на микрофлору кишечника, щелочного ее действия. В пожилом возрасте целесообразно увеличение белков растительного происхождения, уменьшение содержания насыщенных жирных кислот, длинноцепочечных жирных кислот, увеличение содержания метионина, цистеина, фосфолипидов и др. веществ, нормализующих клеточные мембраны, реакционные группы белков, достаточное содержание витаминов, уменьшение доли простых углеводов и увеличение пищевых волокон, которые могут выводить из кишечника холестерин, щелочные кислоты. Все это лишь предпосылки для создания пищевого рациона, который будет иметь выраженное геропротекторное действие. Особенности питания пожилых людей подробно обсуждены в книге Ю. Г. Григорова и С. Г. Козловской «Питание после шестидесяти».

Сейчас необходим дальнейший поиск ограниченных диет с учетом труда, возраста и пола человека. При этом важен выдвинутый советским биохимиком А. А. Покровским принцип сбалансированного пита-

ния, определяющий не только количественный, но и качественный состав пищи.

Итак, количественно ограниченное питание увеличивает продолжительность жизни. Переедание, ожирение сокращает сроки жизни. Эти положения доказаны, десятки раз повторены в различных лабораториях мира, и с ними нельзя не считаться. Современный человек часто подвержен двум порокам: гиподинамией и перееданию. Совместное их действие угрожает здоровью. Культура жизни состоит в их преодолении во имя высших, духовных интересов.

Двигательная активность

Движение — важнейший атрибут жизни; нет более физиологического метода стимуляции различных систем организма человека, чем мышечная деятельность. В ходе ее возникает напряжение всех систем организма, кислородное голодание. Это постоянно тренирует, совершенствует механизмы регуляции, направленные на восстановление уровня деятельности организма. Влияние мышечной активности настолько велико, что изменяет активность генетического аппарата, биосинтеза белка. Достаточно вспомнить, что напряженная деятельность приводит к увеличению массы, объема отдельных мышечных волокон и всей мышцы в целом.

Достижения науки и техники, научно-техническая революция облегчили труд человека, который в наши дни выполняет гигантскую работу, не затрачивая на это значительных физических усилий. Если физические нагрузки, затрачиваемые при работе в начале века, принять за 100, то сейчас они равны 1%. Да и современная цивилизация обрекает человека на относительную неподвижность. Говорят, что современный человек — это «деятельный бездельник». «Деятельный», потому что вершит большие дела; «бездельник» — не затрачивает при этом большого количества энергии. Итак, прогресс средств производства, цивилизация породили гиподинамию. Ее пагубное влияние существенно и очевидно.

Сейчас имеется немало клинико-физиологических и экспериментальных работ по гиподинамии. Результаты их во многом поучительны. Здоровый молодой чело-

век. находившийся в постели 2—3 недели, в первые дни после этого довольно трудно приспосабливается к обычному режиму жизни. Переход его в вертикальное положение сопровождается снижением артериального давления, сердечного выброса, головокружением, кратковременным нарушением координации движений, падением мышечной работоспособности. Еще более тяжело, как показали Д. Ф. Чеботарев и О. В. Коркушко, переносят ограничение движений пожилые и старые люди. Подобные расстройства у них возникают при менее длительной гиподинамии. Вот почему современный врач нередко серьезно задумывается, прежде чем рекомендовать пожилому человеку длительный постельный режим.

У животных, находившихся в состоянии гиподинамии, обнаружены существенные изменения на всех уровнях жизнедеятельности организма: нарушение кровоснабжения сердца и мозга, кровоизлияния, очаговые деструкции и кислородное голодание в этих органах. В нашем коллективе было показано, что при гиподинамии снижается интенсивность окислительных процессов в сердце и скелетных мышцах, падает интенсивность обновления богатых энергией соединений, изменяется нейрогуморальная регуляция органов и тканей (ослабевают нервные влияния и растет чувствительность к гуморальным факторам). По данным И. В. Муравова, продолжительность жизни молодых крыс, переведенных в режим строгой гиподинамии, равна (82 ± 4) дням, а старых — (29 ± 4).

Механизм влияния гиподинамии на организм сложен. Ограничение движения приводит к ослаблению интенсивности восстановительных процессов, не стимулируемых напряженной деятельностью, к ограничению поступления потока импульсации с рецепторов мышц в нервные центры, к перестройке нейрогормональных взаимоотношений и т. д. Отсюда изменение возбудимости нервных центров, снижение интенсивности процессов генерации энергии в клетке, падение обновления белка и др. Все это в конечном итоге ограничивает приспособительные возможности организма. Вот почему в гиподинамичном организме чаще возникают и тяжелее протекают многие патологические процессы.

Итак, ограничение движения различными путями укорачивает продолжительность жизни организма.

В пожилом и старческом возрасте гиподинамия становится особенно губительной. Возникает порочный круг: старение ограничивает диапазон движений человека, а возрастная гиподинамия усугубляет нарушения в старческом организме. Все это обосновывает важнейшие рекомендации в рациональном построении образа жизни человека, разрывающие этот порочный круг, — активный двигательный режим, профилактика гиподинамии.

Исследователи прямо пытались установить влияние активного двигательного режима на долголетие. Есть немало клинико-физиологических наблюдений о высокой двигательной активности долгожителей. Долгожители ведут более активный образ жизни, отличаются более высоким уровнем трудоспособности. Экспериментальные данные доказывают, что система мышечной тренировки, дозированные физические нагрузки ослабляют тяжесть моделируемого у животных атеросклероза, коронарной недостаточности, артериальной гипертонии. Вместе с тем очень мало прямых доказательств влияния систематических мышечных усилий на старение, на продолжительность жизни. На людях получить их трудно, а экспериментальных работ мало. Ведь для того чтобы сделать выводы в отношении людей, необходимы массовые долгосрочные наблюдения. Вызывает удивление, что влияние мышечной деятельности на организм изучается в наши дни сотнями коллективов, а важнейшая сторона проблемы — движение и продолжительность жизни — не привлекла еще должного внимания. Это и рождает порой самые фантастические утверждения.

Высокая двигательная активность, тренируя системы организма, улучшает качество жизни, повышает уровень его адаптации, надежность, делает его более устойчивым к действию повреждающих факторов. Двигательная активность, физические нагрузки вызывают ряд эффектов, ведущих к тренировке, к совершенству адаптационно-регуляторных механизмов: а) экономизирующий эффект (уменьшение кислородной стоимости работы, более экономная деятельность сердца и др.); б) антигипоксический эффект (улучшение кровоснабжения тканей, больший диапазон легочной вентиляции, увеличение числа митохондрий и др.); в) антистрессовый эффект (повышение устойчивости

гипоталамогипофизарной системы и др.); г) генорегуляторный эффект (активация синтеза многих белков, гипертрофия клетки и др.); д) психоэнергетизирующий эффект (рост умственной работоспособности, преобладание положительных эмоций и др.).

Весь этот комплекс эффектов повышает надежность, устойчивость организма и способствует увеличению продолжительности жизни, предупреждению ускоренного старения. При высокой физической активности усиливаются энергетические процессы и системы их обеспечения. В этот период активируются механизмы контррегуляции, что способствует установлению метаболизма и ряда функций организма на более экономном уровне — брадикардия, увеличение ударного объема сердца, замедление ритма дыхания, снижение основного обмена, уменьшение энергетической стоимости мышечной работы и др. Все это может вызывать пролонгирующий эффект. С возрастом возможность мобилизации всего комплекса эффектов сокращается.

Принципиальное значение имеет концепция И. А. Аршавского, названная им «правилом скелетных мышц». Она доказывает, что есть связь между двигательной активностью и видовой продолжительностью жизни — заяц живет больше, чем его малоактивный родственник кролик, лошадь больше коровы, белка больше крысы. Дозированными нагрузками удалось продлить «кроличью» жизнь до «заячьих» сроков.

Имеются немногочисленные экспериментальные данные о влиянии двигательной активности на продолжительность жизни. Оценивая их, необходимо иметь в виду, что в большинстве случаев в опытах использовалась принудительная нагрузка. Так, в опытах на крысах показано, что бег на расстояние 300 м со скоростью 20 м/мин 5 раз в неделю приводил к снижению биологического возраста, увеличению продолжительности жизни, если тренировку начинали не позже 25—26-месячного возраста. В исследованиях на 120-, 300-, 450- и 600-дневных крысах выживаемость составила у контрольных животных 46, 36, 86, 80%, у подопытных — 80, 75, 82, 33%. Снижение продолжительности жизни в группе наиболее старых животных объясняется тем, что нагрузки были для них велики, не использовалась градация нагрузок в зависимости от возраста.

Старение неразрывно связано с развитием возрастной патологии, особенно патологии сердечно-сосудистой системы. Существуют убедительные доказательства того, что активный двигательный режим обладает профилактическим влиянием. Исследование 55 000 мужчин, жителей Нью-Йорка, в возрасте от 25 до 64 лет показало, что смертность от инфаркта миокарда в группе легкого физического труда составляла 49%, в группе тяжелого — только 13%. О «защитном» влиянии высокой двигательной активности свидетельствуют проспективные наблюдения, проводимые в 7 странах (Япония, Греция, Югославия, Италия, Нидерланды, Финляндия, США) на 120 000 мужчинах. В исследованиях на 16 800 мужчинах в возрасте 40—65 лет установлено, что особое значение имеют физические упражнения в часы досуга. У этой группы риск развития ишемической болезни сердца на $\frac{1}{3}$ меньше, чем в контрольной группе. Имеются многочисленные данные о меньшей распространенности артериальной гипертензии среди людей с высоким уровнем двигательной активности.

Двигательная активность, двигательный режим — емкие понятия. Диапазон их различен. Одна из основных проблем — использование оптимального, предельно индивидуального двигательного режима, физической активности с учетом не календарного, а биологического возраста. В противном случае можно получить неблагоприятный эффект, дискредитировать сам принцип. Так, в исследованиях на 76 600 людей старше 60 лет, занимавшихся в спортклубах Франции, не было обнаружено положительного влияния занятий на состояние здоровья пожилых людей.

Советский исследователь В. И. Зациорский проанализировал колоссальный фактический материал о влиянии высокой физической активности на развитие патологии у людей. Он приходит к выводу, что в большинстве работ найдено положительное влияние двигательной активности на заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца. Из расчета на 1000 человек общая смертность у людей сидячего образа жизни, людей умеренной и средней нагрузки равнялась соответственно 20.6, 10.6, 7.4. Смертность от ишемической болезни сердца 7.5, 4.0, 3.0.

Работы И. В. Муравова, О. В. Коркушко убеждают, что и в пожилом возрасте, используя оптимальную си-

стему нагрузок, можно достичь тренирующего эффекта. Под влиянием систематических занятий физической культурой у пожилых людей улучшается общее состояние, заметно восстанавливаются двигательные функции, снижается тонус сосудов, улучшается кровоснабжение сердца и мозга, растет работоспособность, увеличивается сократительная способность сердца, более экономичными становятся энергетические траты и др. И вместе с тем при излишних нагрузках у пожилых людей часто возникают явления перегрузки — обостряется коронарная недостаточность, становится нестабильным артериальное давление, нередко возникают аритмии. Вот почему индивидуальное дозирование и контроль так важны сейчас при широком внедрении физической культуры.

Физическая культура — это не спорт с его максимальными нагрузками. Спортсмены — люди известные. Вот почему удалось проследить за продолжительностью жизни спортсменов. В работе английского исследователя С. Моргана имеются данные о продолжительности жизни студентов Оксфордского и Кембриджского университетов, принимавших участие в соревнованиях по гребле в 1829—1869 гг. Показано, что продолжительность жизни примерно такая же, как и у незанимавшихся спортом. Однако в исследовании над американскими студентами-гребцами, проведенном в 1972 г., было показано, что у занимавшихся спортом средняя продолжительность жизни была равна 67.9 года, а у незанимавшихся — 61.6. Продолжительность жизни 410 чемпионов Финляндии по спорту составляла 73.0 года, т. е. на 4.3 года больше, чем у не спортсменов. В Японии из 1650 бывших студентов-спортсменов до 65—72 лет дожили 70%, их однокашники — 42%. Результаты исследования, основанные на наблюдении за состоянием здоровья 16 936 мужчин, обучавшихся в Гарвардском университете с 1916 по 1950 г., показали, что занятия спортом увеличивают продолжительность жизни в среднем на 2.23 года. Мужчин, которые регулярно занимались спортом и дожили до 80 лет, было на 10% больше, чем доживших до такого же возраста, но не занимавшихся спортом. Конечно, может быть спортом занимались более здоровые студенты. Интересно, что отличники Гарвардского университета жили больше всех. Однако среди других выводов

в пользу физических нагрузок эти данные также должны учитываться. У современного человека развивается дефицит движений, мышечный голод. Его утомление — необходимейшая мера. Однако нужно помнить, что есть барьер, за которым полезное может стать вредным, тренировка — хроническим истощением.

Таким образом, оптимальная физическая деятельность благоприятно сказывается на качестве жизни, на биологическом возрасте человека. Механизм подобного влияния может быть понят, исходя из концепции Г. В. Фольборта, показавшего, что в ходе напряженной деятельности мобилизуются восстановительные процессы.

Высокий уровень тренированности — оптимальное течение восстановительных процессов. При каждой мышечной нагрузке возникает та или иная степень кислородного голодания. В результате этого тренируется, совершенствуется антигипоксическая система, в какой-то мере предохраняя человека от ряда возможных катастроф.

Часто возникает вопрос — почему многие люди с невысоким уровнем двигательной активности порой доживают до предельных лет, а многие, систематически занимающиеся физической культурой, умирают рано. Конечно, двигательная активность — только один из элементов образа жизни, влияющих на темп старения. Однако совершенно неизвестно, какой была бы продолжительность жизни у этих людей, если бы они вели другой образ жизни.

Физическая культура потому и называется культурой, что она должна стать неотъемлемой частью жизни каждого культурного человека. Еще И. И. Мечников подчеркивал необходимость определенного жизненного уклада, образа жизни, как он говорил, «ортобиоза» для достижения долголетия. Он писал: «Теория ортобиоза проповедует ценность нормальной жизни и советует делать все, что может вести к ней... Теперь только намечаются правила, которым должно следовать для достижения этого идеала. Для полной разработки их необходима дальнейшая научная деятельность, которой нужно дать самый широкий простор... Ортобиоз требует трудолюбивой, здоровой, умеренной жизни, чуждой всякой роскоши и излишеств. Нужно поэтому изменить существующие нравы и устранить крайность

богатства и бедности, от которых теперь проистекает так много страданий» (И. И. Мечников. Этюды о природе человека. М., 1908. С. 32).

Температура тела

Есть направление поиска, которое сулит возможность открытия эффективного средства увеличения продолжительности жизни. Речь идет о контроле над температурой тела. Еще в 1917 г. американские исследователи Д. Лёб и Д. Нортроп доказали, что снижением температуры тела дрозофил можно значительно увеличить продолжительность их жизни. Оказалось, что подобный эффект контроля над продолжительностью жизни может быть достигнут и на других, более сложно организованных холоднокровных — рыбах, земноводных. Более того, в естественных условиях обитания рыбы, лягушки в холодных водоемах живут дольше, чем в теплых. Пролонгирующий эффект снижения температуры, изученный у десятков видов животных, проявлялся как на многоклеточных организмах, так и на культурах клеток разного происхождения, в том числе клеток человека. Все это позволяет предполагать, что влияние температурного фактора на продление жизни осуществляется через фундаментальные свойства жизненно важных клеточных структур.

На рис. 33 представлены данные наших сотрудников Х. К. Мурадяна и А. Н. Тимченко. Они установили, что, изменяя температуру тела, можно увеличить продолжительность жизни дрозофил в десятки раз. Важным выводом этой работы явилось установление связи между продолжительностью жизни и скоростью биосинтеза РНК, белка, выделением углекислоты: увеличение продолжительности жизни при снижении температуры сопровождалось угнетением биосинтеза и энергопродукции. Иными словами, существует обратная зависимость между температурой тела, напряженностью обменных процессов и сроками жизни.

Влияние изменения температуры на продолжительность жизни можно объяснить, исходя из адаптационно-регуляторной теории. Жизнь определяется сложным комплексом физических, химических, ферментативных, денатурационных процессов. Процессы старения в боль-

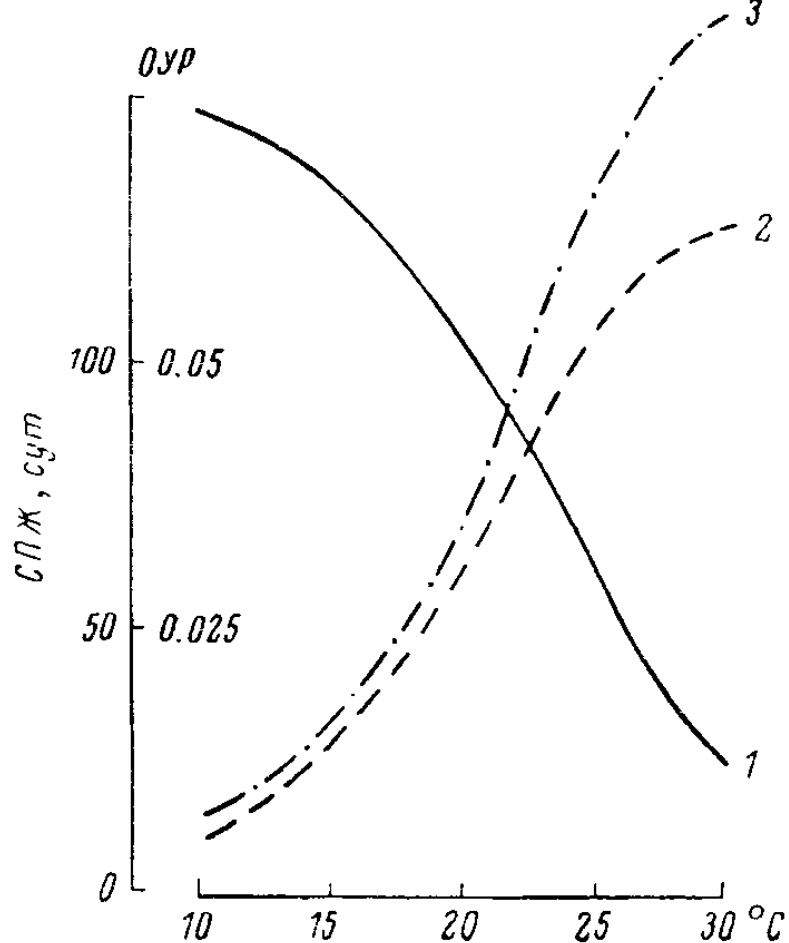


Рис. 33. Влияние повышения температуры на продолжительность жизни дрозофил и интенсивность синтеза РНК и белка.

1 — продолжительность жизни; 2 — синтез РНК; 3 — синтез белка.

шей мере связаны с физическими и химическими нарушениями, а активные процессы витаукта — с ферментативными превращениями. Поэтому при снижении температуры тела процессы старения должны снижаться больше, чем процессы витаукта; это приведет к изменению соотношения старение / витаукт в пользу последнего и увеличит сроки жизни. Наши расчеты показали, что при снижении температуры на 10°C скорость старения снижается в 2—3 раза, а процессов витаукта — только в 1.5 раза. Совершенно очевидно, что эти оптимальные соотношения процессов старения и витаукта сохраняются лишь в определенном диапазоне температур, за его пределами они могут приобрести иной характер.

Значительно сложнее обстоит дело с контролем над температурой тела теплокровных животных, хотя и здесь есть прямые данные, доказывающие существование этой же закономерности. У теплокровных животных относительное постоянство температуры тела — обязательное условие сохранения жизни, условие под-

держания оптимальной активности ферментов, течения обменных процессов. В гипоталамусе находится специальный центр, регулирующий образование и выделение тепла организмом. Он чутко реагирует на изменение температуры крови, сдвигая тепловой баланс организма в ту или иную сторону. Все это делает понятным, почему так трудно изменить температуру тела, меняя температуру окружающей среды. Показано, что при содержании лабораторных крыс при температуре 9°C только 12% подопытных животных доживало до 550-го дня, контрольных — 92%. В среде с низкой температурой интенсивность обменных процессов нарастает, это направлено на сохранение температурного гомеостаза. Активацией энергетических процессов, усилением обмена веществ в организме объясняется уменьшение продолжительности жизни животных при помещении их в среду с низкой температурой. Кроме того, у охлажденных животных чаще возникают различные заболевания, особенно пневмонии, ведущие к гибели. Есть группа животных, у которых возникает периодическое снижение температуры, связанное со слячкой. Оказывается, что их продолжительность жизни больше, чем у «сородичей», не обладающих этим свойством. Так, если продолжительность жизни обычной мыши 3—4 года, то мыши, впадающие в слячку, доживают до 8 и более лет. У летучей мыши, впадающей ежедневно в состояние оцепенения, продолжительность жизни достигает 18 лет. Итак, снижение температуры тела приводит к резкому удлинению сроков жизни. По нашим расчетам, снижение температуры на $2\text{—}3^{\circ}\text{C}$ может привести к увеличению продолжительности жизни млекопитающих почти в 1.5—2 раза.

Гипоталамический центр теплорегуляции работает надежно. Даже удаление места, где он расположен, не приводит к длительному нарушению теплорегуляции, так как эту функцию берут на себя другие центры. С возрастом надежность работы центров теплорегуляции снижается; старые животные становятся менее устойчивыми к холодовому стрессу. Поиск воздействий, непосредственно влияющих на терморегуляционные центры гипоталамуса или на другие звенья системы теплорегуляции, средств, безвредных для организма и позволяющих длительно снижать температуру тела,

представляется одним из наиболее перспективных путей существенного увеличения продолжительности жизни.

Известно, что температура тела снижается во время сна. Предлагается именно в этот период углублять снижение температуры. Сейчас становятся ясными нейрохимические процессы, определяющие деятельность центров терморегуляции. Именно знание этих процессов должно стать основой поиска эффективных воздействий.

Кроме поисков фармакологических средств периодического снижения температуры (конечно, безвредных), предполагается возможность еще одного типа влияний. Разработан метод снижения температуры тела с использованием биологической обратной связи. Он основан на самовнушении, на получении информации об изменении температуры кожи. Некоторые испытуемые (йоги, австралийские аборигены) научились снижать температуру кожи на 5.0—7.5 °C.

При обсуждении всей проблемы необходимо иметь в виду, что снижение температуры тела тепловых возникает при продлении жизни и другими способами — ограниченной диетой, антиоксидантами. Можно полагать, что этот механизм участвует и здесь в пролонгировании жизни.

В 1965 г. вышла в свет книга американского профессора, физика Р. Эттингера «Надежда на бессмертие». Идея ее состоит в следующем: только что умерших людей необходимо замораживать и в таком состоянии сохранять до того времени, пока в будущем не будут разработаны эффективные средства лечения болезней, от которых они умерли. В 1967 г. был заморожен профессор психологии Д. Бедфорд, умиравший от рака. Сейчас в США заморожены примерно 50 человек. Дело приобрело коммерческую окраску. Расчеты компании «Трансвремени» показывают, что распад, который происходил бы в организме при нормальной температуре за 1 с, при температуре—196 °C будет происходить 30 триллионов лет. Существует множество нерешенных проблем на этом пути, и главная — умение вернуть к жизни организм, который был заморожен. Как бы то ни было, поставлена заманчивая проблема, — умирая, заснуть, пробудиться через десятилетия и оказаться в новом мире. Однако еще заманчи-

вее продлить настоящую жизнь в этом беспокойном, предельно напряженном и вместе с тем бесконечно интересном мире.

Физиологически активные вещества

Конец прошлого, начало нашего века... К. Броун-Секар, Е. Штейнах, С. Воронов... Надежды и горькие разочарования: экстракты и подсадка половых желез не повернули вспять старение организма. Временная стимуляция сменялась нарастающим увяданием. Казалось, никогда исследователи не были так близки к цели. Термин «омоложение» вошел тогда в науку, и многие думали, что его достижение — дело чисто техническое. Конечно, если старение прежде всего связано с угасанием, увяданием функций половых желез, то выход прост и ясен — нужно вводить гормоны этих желез или пересаживать сами железы. После неудачных попыток омолаживания пересадкой половых желез интерес к этой проблеме угас, и ученые вновь вернулись к ней уже в 50—60-х годах нашего века. Новый этап связан с крупными успехами в изучении действия гормонов, их связи с нервными механизмами регуляции, с установлением их действия на глубинные процессы в клетках.

При старении наступают сложные изменения в системе гипоталамус—гипофиз—железы внутренней секреции. Различные исследователи пытались увеличить сроки жизни, воздействуя на отдельные звенья этой системы. Оказалось, что введение мужского полового гормона — тестостерона — уменьшает продолжительность жизни, а женского — эстрадиола — увеличивает. Это различие в действии гормонов было показано и на примере изучения влияния кастрации. Удаление половых желез увеличивало сроки жизни у самцов, мало меняя у самок. Изменение соотношения этих гормонов влияет на развитие возрастной патологии — атеросклероза, опухолей. У самок экспериментальный атеросклероз течет мягче, чем у самцов. При кастрации самцов эти различия нивелируются. Интересно, что содержание самцов совместно с самками увеличивает продолжительность жизни самцов на 25%.

Гормоны коры надпочечников вызывают выражен-

ное увеличение продолжительности жизни у дрозофил и неопределенно влияют на сроки жизни млекопитающих. Введение гормона щитовидной железы — тироксина, — укорачивает сроки жизни. Железы внутренней секреции регулируются гипоталамо-гипофизарной областью. Удаление гипофиза одновременно с дачей гормонов коры надпочечников приводило к увеличению средней продолжительности жизни крыс с 785 до 916 дней, максимальной продолжительности жизни — с 1120 до 1342 дней. Увеличение сроков жизни, как показал последующий анализ, связано с исключением активирующих влияний на щитовидную железу, гормоны которой усиливают обменные процессы. Вместе с тем отдельные гормоны гипофиза, к примеру вазопрессин, окситоцин, могут увеличивать продолжительность жизни.

Итак, введение ряда гормонов и удаление отдельных желез внутренней секреции влияют на продолжительность жизни, хотя сдвиг при этом не очень велик. Следует иметь в виду три обстоятельства.

1) При старении возникают полигормональные изменения, и введение одного гормона, влияя на состояние других звеньев регуляции, может порой вызвать далеко не оптимальные сдвиги. Вспомним, что введение гормона извне по принципу отрицательной обратной связи подавляет его синтез в организме.

2) Возникающие под влиянием введения гормона сдвиги в других железах внутренней секреции могут принимать неконтролируемый характер и приводить к побочным неблагоприятным изменениям в организме.

3) При старении изменяется не только концентрация гормонов в крови, но и реактивность к ним тканей. Вот почему введение гормонов может в старости вызвать необычные нарушения в клетках и органах.

И вместе с тем признание роли нейрогормональных сдвигов в механизме старения обосновывает необходимость дальнейших поисков средств пролонгирования жизни, направленных на оптимизацию этой системы. Такие апробированные средства жизни, как ограниченная диета, двигательная активность, антиоксиданты, сопровождаются сдвигами нейрогуморальной регуляции. Кроме того, как уже указывалось, в опытах на крысах повторные «мягкие» стрессы, протекающие с умеренной активацией системы гипоталамус—гипо-

физ—эндокринные железы, вызывают увеличение продолжительности жизни.

Высокой физиологической активностью обладает группа веществ, объединенная под названием витамины. Они широко применяются как лечебные и профилактические средства. Витамины влияют на все стороны обмена веществ в организме — белковый, углеводный, жировой, принимают участие в энергетическом обмене, в нейрохимических процессах в мозге. При старении из-за изменений в желудочно-кишечном тракте, в проницаемости клеток и др. в организме возникает дефицит витаминов, развивается гиповитаминоз. Все это обосновало широкое использование витаминов как средств профилактики преждевременного старения. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что сами по себе отдельные витамины, да и целые комплексы, резко сказываются на продолжительности жизни, но существенно влияют на ее качество. Необходимо подчеркнуть, что прием витаминов не только замещает их недостаток, но и оказывает регуляторное влияние.

Экспериментальные и клинические работы В. И. Западнюка, О. В. Коркушко показали, что прием поливитаминных комплексов (часть из них создана в Институте геронтологии АМН СССР — квадевит, декамевит) повышает работоспособность, оптимизирует работу сердечно-сосудистой системы, улучшает функции пищеварения и выведения, замедляет темп обменных нарушений и др. Можно считать обоснованным применение с 45-летнего возраста ежегодного курса поливитаминов; курса дозированного, так как передозировка витаминов может вызвать гипervитаминоз со многими неприятными явлениями.

Близко к витаминам стоит вещество, надолго привлекающее к себе внимание не только исследователей, но и широкой общественности, — новокаин, прокаин, или же, как его называет А. Аслан, геровитал. Сначала было заявлено о радикальном влиянии новокаина на стареющий организм, и вслед за этим появилось настораживающее сообщение Американской медицинской ассоциации о полной его неэффективности. Время расставило все на свои места. В экспериментах А. Аслан было показано, что геровитал увеличивает среднюю продолжительность жизни на 18—21%. Подробная

клиническая оценка этого препарата была дана в Институте геронтологии АМН СССР Д. Ф. Чеботаревым и его сотрудниками. Действительно, у больных после применения препарата улучшалось самочувствие, настроение, кислородный и электролитный обмен, функция печени и надпочечников. Вместе с тем отмечались и отрицательные стороны — ухудшалось коронарное кровообращение, учащались аллергические реакции.

Решающее влияние на развитие геронтологии у нас в стране оказал академик А. А. Богомолец. Крупнейший биолог и организатор науки, он в своих исследованиях гармонично сочетал поиск механизмов старения, анализ долголетия человека и разработку средств увеличения продолжительности жизни. Он полагал, что старение связано с изменением состояния соединительной ткани, и именно она должна стать мишенью наших воздействий. Им была предложена АЦС (сыворотка Богомольца, антицитотоксическая сыворотка), которая, стимулируя соединительную ткань, способствует обновлению ее структур.

Клиническое использование сыворотки Богомольца улучшало состояние пожилых людей; оказывало анти-склеротическое действие, нормализовало функцию желез внутренней секреции. Ее использование требует специальных врачебных указаний.

В клетке есть органоиды, которые называются лизосомами. По мнению некоторых исследователей, это своего рода «мешки-самоубийцы». Дело в том, что внутри лизосом находятся очень активные ферменты, и если мембрана лизосом разрывается, то эти ферменты, попадая в цитоплазму, могут привести к гибели клетки. Отсюда возникла идея повлиять на темп старения клеток, стабилизируя мембрану лизосом. С этой целью были испробованы десятки веществ и определено их влияние на продолжительность жизни. У дрозофил аспирин, пантотеновая кислота, производные преднизолонa увеличивали продолжительность жизни на 20—35%. На мышах пролонгирующий эффект был значительно слабее.

С классических исследований А. А. Богомольца берут свое начало представления о том, что старение связано с перегрузкой клеток малоактивными комплексами. Показано, что между молекулами коллагена, ДНК, белков и др. могут образовываться поперечные

химические связи, в результате функциональная активность биологически важных молекул резко снижается. В связи с этим была предпринята попытка применить для увеличения сроков жизни латирогены — вещества, предотвращающие образование таких связей. Однако их пролонгирующий эффект оказался невелик. Дело, по-видимому, в том, что поперечные связи определяются разными химическими группировками, а с целью пролонгирования применялось обычно одно вещество. Не дало также значительного эффекта использование веществ, содержащих так называемые сульфгидрильные группы, количество которых в белках в старости падает.

В осуществлении многих биохимических реакций в клетке большое значение имеют микроэлементы. Это разнородная группа, неодинаково влияющая на разные процессы. При старении может происходить дефицит некоторых микроэлементов, и потому они включаются в ряд гериатрических препаратов. Наряду с этим предполагается, что накопление определенных микроэлементов способствует увеличению перекрестных связей, повреждению макромолекул. Американский исследователь Х. Шроедер в опытах на мышах и крысах определил влияние на продолжительность жизни 22 ионов различной валентности. По его данным, только хром, иттрий и палладий приводили к увеличению продолжительности жизни.

Важной защитной системой организма является система иммунитета. Она различает во внутренней среде организма «свое» и «чужое» и уничтожает «чужое». При старении, во-первых, снижается иммунологическая реактивность — способность справляться с «чужим», более того, система начинает реагировать на «свое», как на «чужое». Этот тип реакций называется аутоиммунным и имеет значение в развитии старения и ряда заболеваний — атеросклероза, опухолей, поражения печени, почек и др. Казалось бы, следовало активировать нормальные иммунные реакции и подавлять аутоиммунные. Попытки использования подобного подхода не привели к существенному увеличению продолжительности жизни. Сложность состоит в том, что, подавляя аутоиммунные процессы, часто угнетают нормальные реакции, и, наоборот, активируя нормальные иммунные реакции, могут стимулировать аутоиммунные реакции,

ведущие к развитию болезней. Необходима выработка средств с более точным пределом, действующих не вообще на иммунитет, а на определенные его звенья, реакции.

Многопричинный, многоочаговый характер процесса старения и объясняет, почему воздействие физиологически активным веществом на то или иное звено в сложной системе возрастных изменений не приводит к радикальному увеличению сроков жизни.

Чем стабильнее наступившие возрастные сдвиги, тем труднее их расшатать, изменить. В онтогенезе на ранних этапах индивидуального развития есть так называемые критические периоды, когда устанавливаются механизмы регуляции и, что очень важно, механизмы геномной регуляции. Воздействуя в эти критические периоды, можно существенно изменить ход онтогенеза — повлиять на формирование пола, на активность многих ферментов, секрецию гормонов и др. Можно надеяться, что воздействиями на ранних этапах онтогенеза удастся повлиять на весь ход его развития, на продолжительность жизни.

Антиоксиданты

Многие прикладные вопросы решались в науке, казалось бы, случайно. Так, были найдены десятки новых групп лекарственных препаратов. Однако «случайная» удача приходит к тому, кто закономерно ищет. Чем больше успехи науки, тем чаще прогнозируются прикладные открытия.

Возрастное развитие — внутренне противоречивый процесс, определяемый соотношением старения и виталитета. Вот убедительный пример — в ходе жизнедеятельности образуются свободные радикалы, повреждающие молекулы и клетки, способствующие развитию старения. Однако наряду с этим существует система антиоксидантов, связывающая и обезвреживающая свободные радикалы. Открытие возможной роли свободных радикалов в механизме старения принадлежит американскому ученому Д. Харману и советскому Н. М. Эмануэлю.

Свободные радикалы — это химически очень активные обрывки молекул, имеющие неспаренный электрон.

Они образуются во многих ферментативных и неферментативных реакциях. Их образование связано с рядом реакций, протекающих при участии свободного кислорода. Иными словами, обязательное условие жизни — кислород — становится источником повреждения клетки. Особенно большое значение имеет образование перекисей липидов, являющихся важнейшей составной частью всех мембран. Образование этих перекисей повреждает клеточные мембраны. К системе антиоксидантов, перехватывающих, обезвреживающих свободные радикалы, относится ряд ферментов и витаминов — супероксиддисмутаза, токоферол, аскорбиновая кислота, витамин Р и др.

Выяснилось, что свободнорадикальное повреждение имеет значение не только в развитии старения, но и в ряде патологических процессов, в частности тех, которые особенно часто возникают в старости, — опухоли, атеросклероз.

Тактика при этом должна состоять в подавлении свободнорадикальных реакций и активации системы антиоксидантов. При старении активность многих процессов, генерирующих свободные радикалы, снижается. Одновременно снижается мощность систем антиоксидантов, и в результате нарастает число повреждений.

Определенным доказательством роли свободных радикалов в развитии старения является то, что включение в пищу большого количества веществ, генерирующих свободные радикалы, приводит к укорочению продолжительности жизни. Так, в опытах на дрозофилах глюкоза в питательной среде была заменена одинаковым по калорийности количеством сливочного масла, сала, маргарина, топленого масла, пальмитиновой кислоты. Продолжительность жизни дрозофил снижалась соответственно в 6.0, 2.2, 8.9, 6.2, 2.4 раза. У млекопитающих наблюдается более надежная защита от свободнорадикального повреждения. У мышей добавление довольно больших количеств ненасыщенных жирных кислот в рацион не укорачивало продолжительности жизни. Д. Харман в опытах на мышах доказал, что большое количество подсолнечного масла несколько укорачивает продолжительность жизни, а сочетание его с антиоксидантом — витамином Е (α-токоферол) приводит к росту сроков жизни.

Существуют антиоксиданты, образующиеся в организме и специально синтезируемые химиками. В настоящее время испытано влияние большого количества антиоксидантов на продолжительность жизни. Одни из них не изменяли ее длительности, другие вызывали выраженное увеличение как средней, так и максимальной продолжительности жизни. По данным Н. М. Эмануэля, наиболее эффективными оказались дибунол и производные оксипиридинов. Особенно выраженным был эффект при проведении опытов на короткоживущих линиях мышей и крыс. Так, в опытах, начатых с 2-месячного возраста, средняя продолжительность жизни росла на 38%, максимальная — на 14%. В сериях, начатых с 8-месячного возраста, результаты были противоположные: на 22% средняя продолжительность жизни и 54% максимальная. Влияние антиоксидантов было особенно эффективно на линиях мышей, страдающих ранним возникновением опухолей.

В нашей лаборатории было изучено влияние на продолжительность жизни антиоксиданта декстрамина, который применялся у «пожилых» (20-месячных) крыс и все же благоприятно сказался на продолжительности жизни. Так, рост средней продолжительности жизни, если ее отсчитывать со времени начала приема препарата, был равен 27.5%, максимальной — 17.5%. К 36-месячному возрасту погибли все контрольные животные и осталось жить 22% подопытных. Под влиянием антиоксидантов происходят важные изменения в организме — позднее снижается уровень двигательной активности животных, потребление ими кислорода, задерживается накопление жирных кислот, холестерина в ряде органов, более стойкой оказывается мембрана клеток. Испытание естественных антиоксидантов — витамина Е, аскорбиновой кислоты, метионина — дало противоречивые результаты.

Во многих исследованиях выявилось, что нет прямой связи между антиоксидантными свойствами препарата и его эффективностью. Дело оказалось значительно сложнее. Нам удалось показать, что под влиянием антиоксиданта дибунола происходит перестройка нейрогормональной регуляции — изменяется концентрация в крови ряда гормонов гипофиза, коры надпочечников, щитовидной железы. Возникающий нейрогормональный сдвиг во многом напоминает изменения, на-

ступающие при стрессе. Можно полагать, что действие антиоксидантов может быть связано с перестройкой механизмов нейрогормональной регуляции.

Старение — процесс многопричинный. Вот почему нормализация одного, пусть и важного звена, не может радикально изменить продолжительность жизни.

Энтеросорбция

Все развивается по спирали. Известные представления И. И. Мечникова о роли самоотравления, аутоинтоксикации, в свое время широко признаваемые и разделяемые, впоследствии были забыты и в значительной степени отвергнуты. На новом этапе наших представлений о сущности старения как процесса многопричинного становится ясным, что и аутоинтоксикационный компонент имеет значение в его развитии. Об этом, в частности, свидетельствует связь между одним из механизмов витаукта — системой микросомального окисления (системой обезвреживания) и продолжительностью жизни. Данные, представленные Г. И. Парамоновой на рис. 34, убеждают в том, что животные, имеющие более мощную систему обезвреживания, живут дольше. Кроме того, с возрастом ослабляется способность системы микросомального окисления активизироваться при попадании в кровь токсических веществ.

Определенное значение в развитии старения имеет не только увеличение концентрации токсических веществ в старости, но и повышение чувствительности к ним клеток. Например, функциональные нарушения у старых крыс возникали при введении фенола в дозе 2—8 мг/кг, гуанидина — 30—50, а у молодых — 10—15 и 100—200 мг/кг соответственно. В оценке возможного участия аутоинтоксикационных факторов в развитии старения необходимо учитывать и длительность их действия в течение определенной части жизни.

Все это обосновывало попытку использования процессов детоксикации, связывания и выведения токсических продуктов для увеличения продолжительности жизни.

В клинической медицине сейчас широко используются сорбционные методы. К ним относится гемосорбция — способ связывания токсических веществ, нахо-

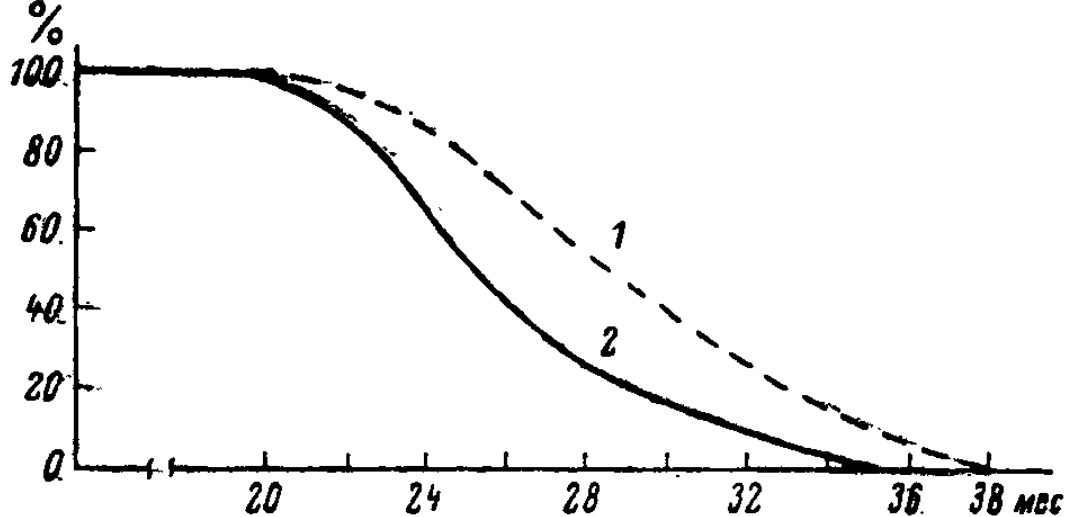


Рис. 34. Кривые выживания крыс с высокой (1) и низкой (2) активностью системы микросомального окисления.

дящихся в крови. С этой целью кровь пропускают через сорбенты (поглотители), извлекающие из нее ряд веществ. Сорбентом чаще всего служат синтетические угли. Гемосорбция широко применяется при отравлениях, ряде болезней печени, почек, при некоторых инфекционных заболеваниях, а в последнее время — при атеросклерозе. Вместе с тем гемосорбция — далеко не безразличная для организма процедура, которая может вызвать ряд нежелательных побочных явлений. Кроме того, для пролонгирования жизни необходимы сорбционные методы, которые могли бы длительно, повторно использоваться.

В нашем коллективе для увеличения продолжительности жизни была эффективно использована энтеросорбция. Дело в том, что у человека в течение суток выделяется 10—12 л желудочно-кишечных соков. Жидкая часть этих соков фильтруется из крови. В нижних отделах кишечника она обратно всасывается в кровь. Следовательно, проводя сорбцию желудочно-кишечных соков, мы тем самым достигаем «очищения» крови, т. е. возникает своеобразный безвредный вариант гемосорбции. С этой целью для опыта были взяты старые (28-месячные) крысы, проводились циклы энтеросорбции: 10 дней добавление к пище сорбента (синтетические угли), 30 дней перерыв. Это приводило к увеличению средней продолжительности жизни на 43.4% и максимальной продолжительности на 34.4%. Анализ кривых смертности позволяет прийти к выводу, что увеличение сроков жизни — следствие замедления ста-

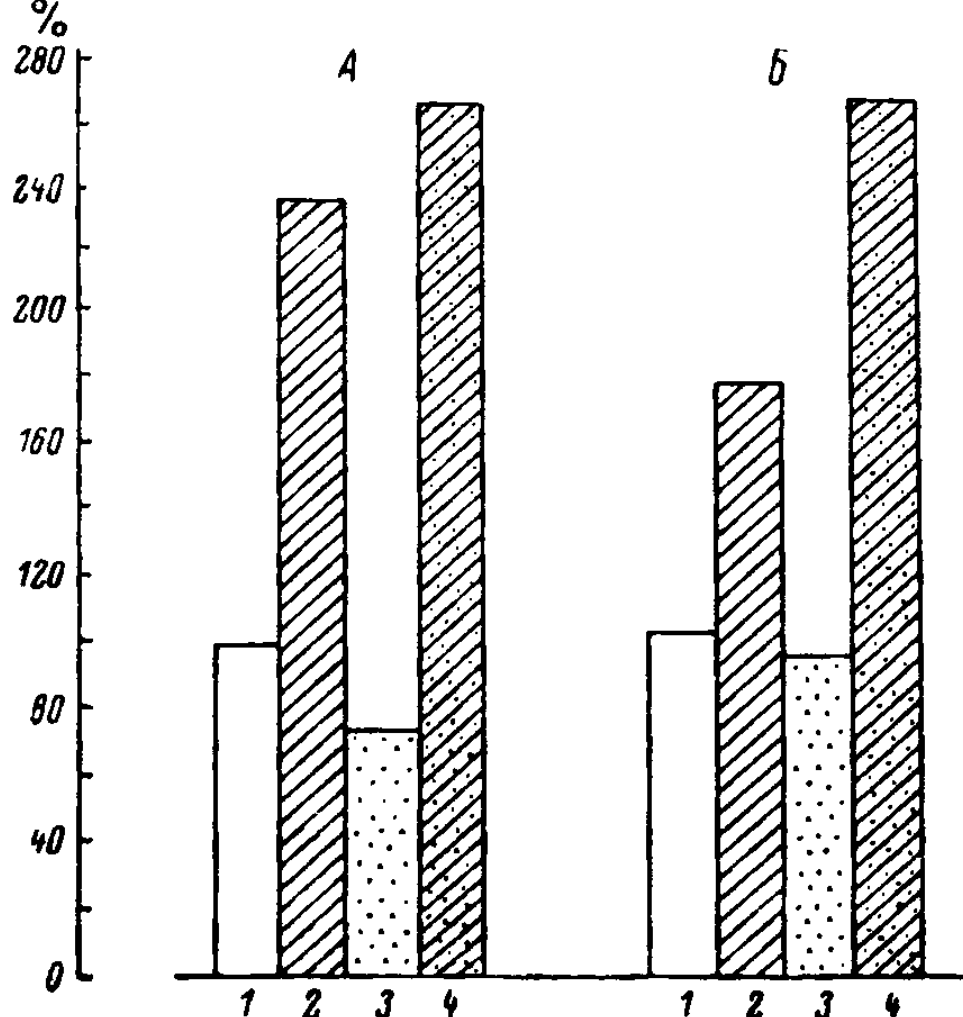


Рис. 35. Влияние энтеросорбции на содержание в печени цитохрома Р-450 после трехдневной дачи снотворного препарата — фенобарбитала.

1 — контроль; 2 — фенобарбитал; 3 — энтеросорбция; 4 — энтеросорбция + фенобарбитал. А — взрослые крысы; Б — старые.

рения, являющегося результатом «дополнительной» детоксикации организма.

Под влиянием энтеросорбции активность отдельных ферментов микросомального окисления снижается, так как с дополнительной детоксикацией снижается нагрузка на систему обезвреживания в печени. Очень важно то, что потенциальные возможности системы растут. Если вводить токсические вещества (к примеру, снотворное — фенобарбитал), то начинают активно синтезироваться ферменты печени. Как видно на рис. 35, этот рост синтеза ферментов у крыс, которым проводилась энтеросорбция, выше.

Действие энтеросорбции на клетки столь существенно, что оно сказывается на интенсивности синтеза РНК и белка в органах. Важное значение имеет влияние энтеросорбента на обмен липидов в организме (рис. 36). Так, содержание общих липидов, триглицеридов, холестерина, имеющих большое значение в раз-

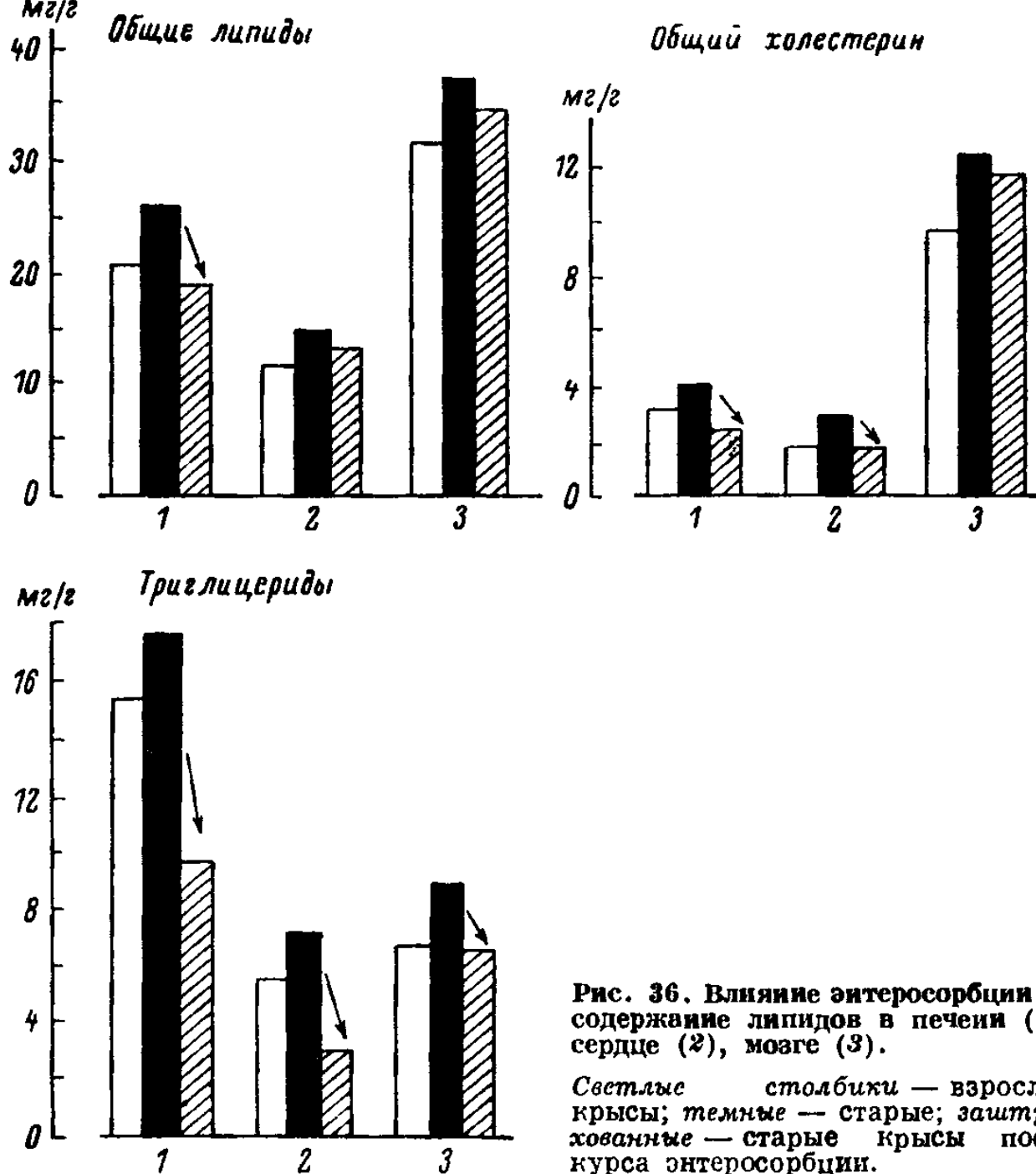


Рис. 36. Влияние энтеросорбции на содержание липидов в печени (1), сердце (2), мозге (3).

Светлые столбики — взрослые крысы; темные — старые; заштрихованные — старые крысы после курса энтеросорбции.

витии атеросклероза, в печени падает на 31.8, 48.0, 28.6%. Подобные сдвиги наблюдаются в ткани мозга и сердца. Влияние энтеросорбции на липидный обмен оказалось настолько существенным, что использование ее восстанавливает состав мембран клеток. Все эти данные могут служить основанием для использования энтеросорбции при лечении атеросклероза.

Объективным показателем замедления темпа старения под влиянием энтеросорбции может быть характер структурных изменений в тканях и клетках. В результате длительной энтеросорбции значительно позже наступают повреждения клеток, разрастание соединительной ткани в органах, в нервных центрах, менее вы-

ражена атрофия, слабее склероз сосудов. Электронно-микроскопические исследования выявили меньшее повреждение митохондрий, ядра клеток.

Итак, энтеросорбция — новый, перспективный метод увеличения продолжительности жизни. Ее принципиальное положительное отличие от действия других геропротекторов состоит в возможности достижения пролонгирующего эффекта при применении в старости. Ведь большинство существующих методов пролонгирования жизни оказываются эффективными при использовании их с ранних этапов энтагенеза. Энтеросорбция, быть может, скорее других методов будет использована на человеке. Известно, что между старением и атеросклерозом существует прямая связь. Энтеросорбция может оказаться эффективной при лечении атеросклероза. Важно сейчас получить новые, более эффективные сорбенты, найти оптимум сроков применения на человеке. Накопление продуктов жизнедеятельности — только одно из звеньев в системе механизмов старения. Вот почему энтеросорбция не радикально, не резко увеличивает сроки жизни.

Ингибиторы биосинтеза белка

Тактика и стратегия увеличения продолжительности жизни должны состоять, с одной стороны, в замедлении темпа развития старения, с другой — в активации процессов витаукта. В этом одна из основных идей книги. Использование антиоксидантов, энтеросорбции явилось средством дублирования важных механизмов витаукта, связанных с детоксикацией организма, связыванием и выведением накапливающихся в течение жизни токсических продуктов. Разработанный в нашей лаборатории метод продления жизни с использованием ингибиторов биосинтеза белка направлен на сдерживание темпа старения. Большинство исследователей убеждено, что первичные механизмы старения связаны с изменением генома клеток, биосинтеза белка. Вот почему и мишенью геропротекторов должна стать система биосинтеза белка. Кроме того, Х. К. Мурadian и А. Н. Тимченко в опытах на дрозофилах было показано, что существует отчетливая отрицательная корреляция между продолжительностью жизни и

интенсивностью синтеза РНК и белка. Продолжительность жизни дрозофил варьировали, помещая их в среду с различной температурой обитания. Чем выше температура среды, тем меньше была продолжительность жизни дрозофил, тем интенсивнее был синтез РНК и белка.

Ингибиторы биосинтеза белка — большая группа веществ, многие из которых широко используются в медицинской практике, в частности для лечения ряда инфекций, злокачественных образований. Среди них — многие антибиотики. Условно все эти вещества могут быть разделены на блокаторы транскрипции, нарушающие считывание генетической информации с молекулы ДНК, и блокаторы трансляции, препятствующие сборке молекул белка в рибосомах.

В качестве ингибиторов транскрипции нами были использованы актиномицин D и оливомицин. Соединяясь с молекулой ДНК, они препятствуют ее «расплетанию» и продвижению фермента РНК-полимеразы, необходимого для синтеза РНК. Блокаторами трансляции в наших опытах были пуромицин, тетрациклины. Действительно, в проведенных опытах использованные ингибиторы снижали интенсивность синтеза РНК и белка. В опытах на дрозофилах удалось показать, что блокаторы транскрипции (актиномицин D, оливомицин) увеличивали продолжительность жизни на 25%, а блокаторы трансляции не оказывали выраженного действия. Иными словами, к продлению жизни приводили воздействия на считывание генетической информации, а не на сборку белка.

Ингибиторы транскрипции (оливомицин) увеличивают продолжительность жизни и замедляют изменение биологического возраста у лабораторных крыс. Были взяты в опыт «пожилые» (20-месячные) животные. Нам кажется, что вообще очень важно вести поиск геропротекторов, которые могут изменить биологический возраст и продолжительность жизни при их использовании во второй половине жизни. Оливомицин давали специально подобранным крысам. При учете смертности с момента начала опыта средняя продолжительность жизни увеличивалась на 43%, а максимальная — на 49% (рис. 37).

Ингибиторы биосинтеза белка замедляют темп старения. Общим показателем состояния организма яв-

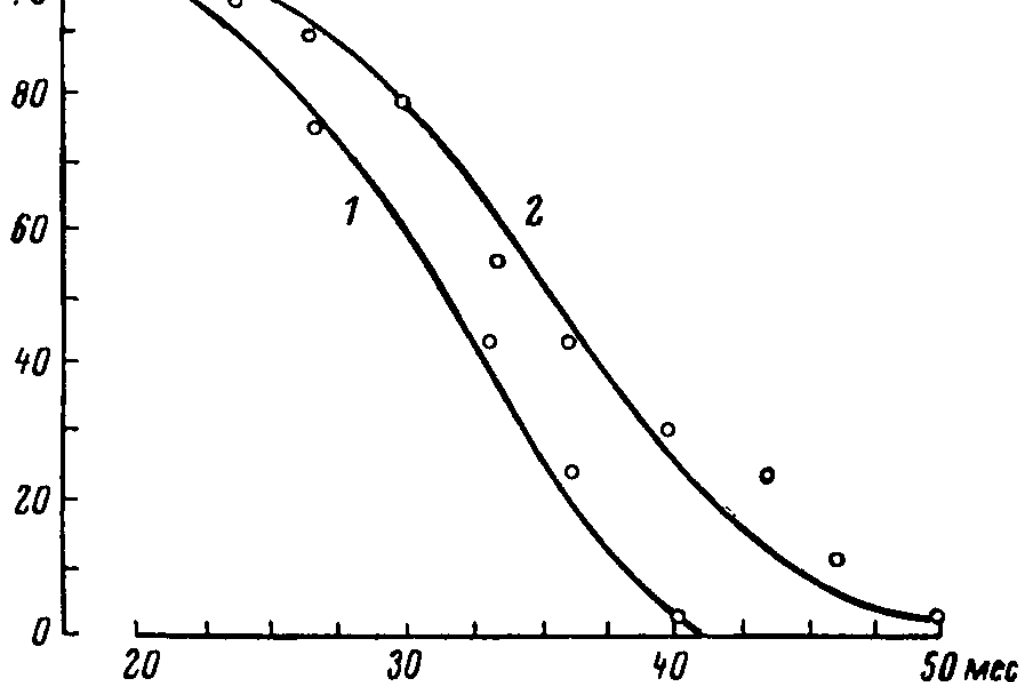


Рис. 37. Влияние оливомицина на выживаемость крыс.

1 — контроль; 2 — оливомицин.

ляется мышечная работоспособность. У подопытных животных через 6 курсов введения оливомицина она была на 29% выше, чем у контрольных; через 9 курсов — на 76%, через 12 курсов — на 140%. У 32—36-месячных подопытных крыс работоспособность была, как у 26—27-месячных контрольных. Под влиянием оливомицина у животных медленнее развивались возрастные сдвиги двигательной активности, потребление кислорода (рис. 38).

Очень важно, что введение ингибиторов биосинтеза белка существенно сказывается на обмене липидов, которые имеют, как известно, решающее значение в развитии атеросклероза. У подопытных животных снижалось содержание липидов в крови и в органах. В последнее время доказано, что липиды, холестерин находятся в комплексе с молекулами белков, образуя так называемые липопротеиды. Оказалось, что именно от характера этих липопротеидов зависит судьба холестерина, его участие в развитии атеросклероза. Так, холестерин в липопротеидах низкой плотности откладывается в сосудистой стенке, а в липопротеидах высокой плотности выносятся из стенки сосудов. Иными словами, атеросклероз — патология не только, а может быть, не столько обмена холестерина, сколько обмена белков. Под влиянием ингибиторов биосинтеза белка

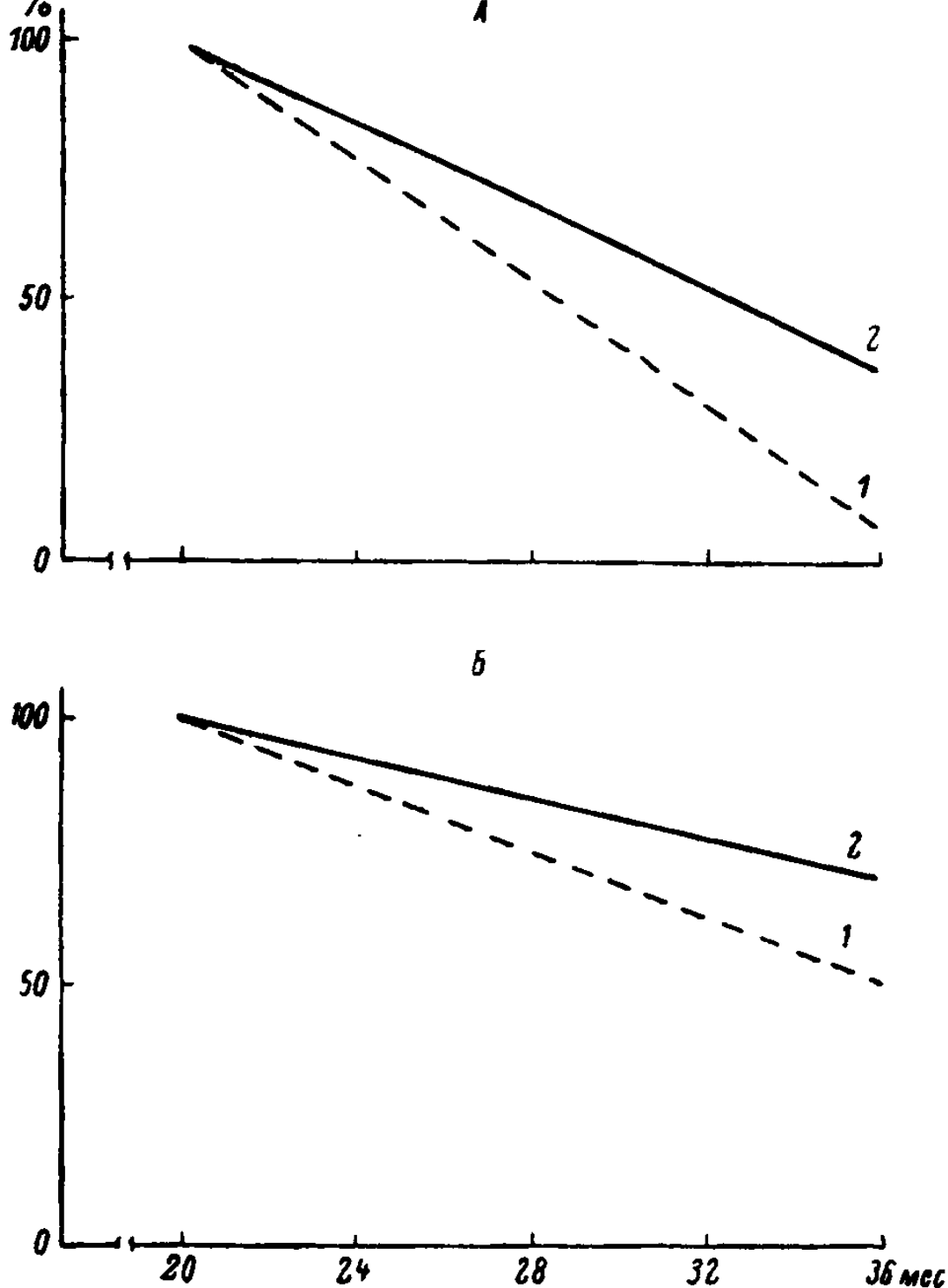


Рис. 38. Влияние ингибитора биосинтеза белка на темп возрастных изменений двигательной активности (А) и потребление кислорода (Б).

1 — контроль; 2 — оливомицин.

уменьшается содержание атерогенных липопротеидов (протеидов, способствующих развитию атеросклероза): в сердце на 15%, в мозге на 22%, в печени на 13%.

Роль белковых молекул в транспорте холестерина, в развитии атеросклероза делает обоснованным использование ингибиторов биосинтеза белка для лечения этого заболевания, что было показано в наших исследованиях. Л. И. Богацкая, С. Н. Новикова и я использовали классическую модель экспериментального атеро-

склероза, предложенную И. Н. Аничковым. После длительного кормления холестерином у животных резко растет концентрация его в крови, появляются типичные атеросклеротические нарушения в стенке сосудов, ухудшается кровоснабжение органов. У одной группы животных воспроизводился атеросклероз, у другой на фоне кормления холестерином давали препарат. Ингибиторы биосинтеза белка приводили к более мягкому течению атеросклероза, т. е. оказывали лечебный эффект. У подопытных животных в меньшей мере поражаются стенки сосудов и особенно резко растет содержание атерогенных липопротеидов.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в условиях экспериментального атеросклероза оливомицин задерживает накопление липидов в организме. В то время как кормление холестерином приводит к накоплению липидов и их отдельных фракций, у животных, получавших оливомицин и холестерин одновременно, практически не отмечено различий по сравнению с интактными и получавшими только оливомицин. У кроликов при кормлении холестерином развивается выраженная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение содержания холестерина в липопротеидах низкой плотности, липопротеидах очень низкой плотности, липопротеидах высокой плотности, резкий рост коэффициента атерогенности. Оливомицин предупреждает весь этот комплекс атерогенных сдвигов (рис. 39). Развитие экспериментального атеросклероза сопровождается изменениями не только липидного состава крови, но и различных тканей, в том числе и сосудов, что является важным патологическим звеном атеросклероза. Введение оливомицина на фоне нагрузки холестерином задерживало накопление липидов и их фракций в тканях. Так, если в группе животных, получавших холестерин, содержание его в печени росло в 4 раза, в мозге и сосудах — в 2.5 раза, то у кроликов, получавших одновременно оливомицин, эти изменения не происходили, в органах не накапливались атерогенные липопротеиды. Полученные данные о благотворном влиянии оливомицина на течение экспериментального атеросклероза сами по себе могут быть доказательством того, что в формировании атеросклероза большое значение имеют не только сдвиги в липидном обмене, но и сдвиги в системе биосинтеза белка.

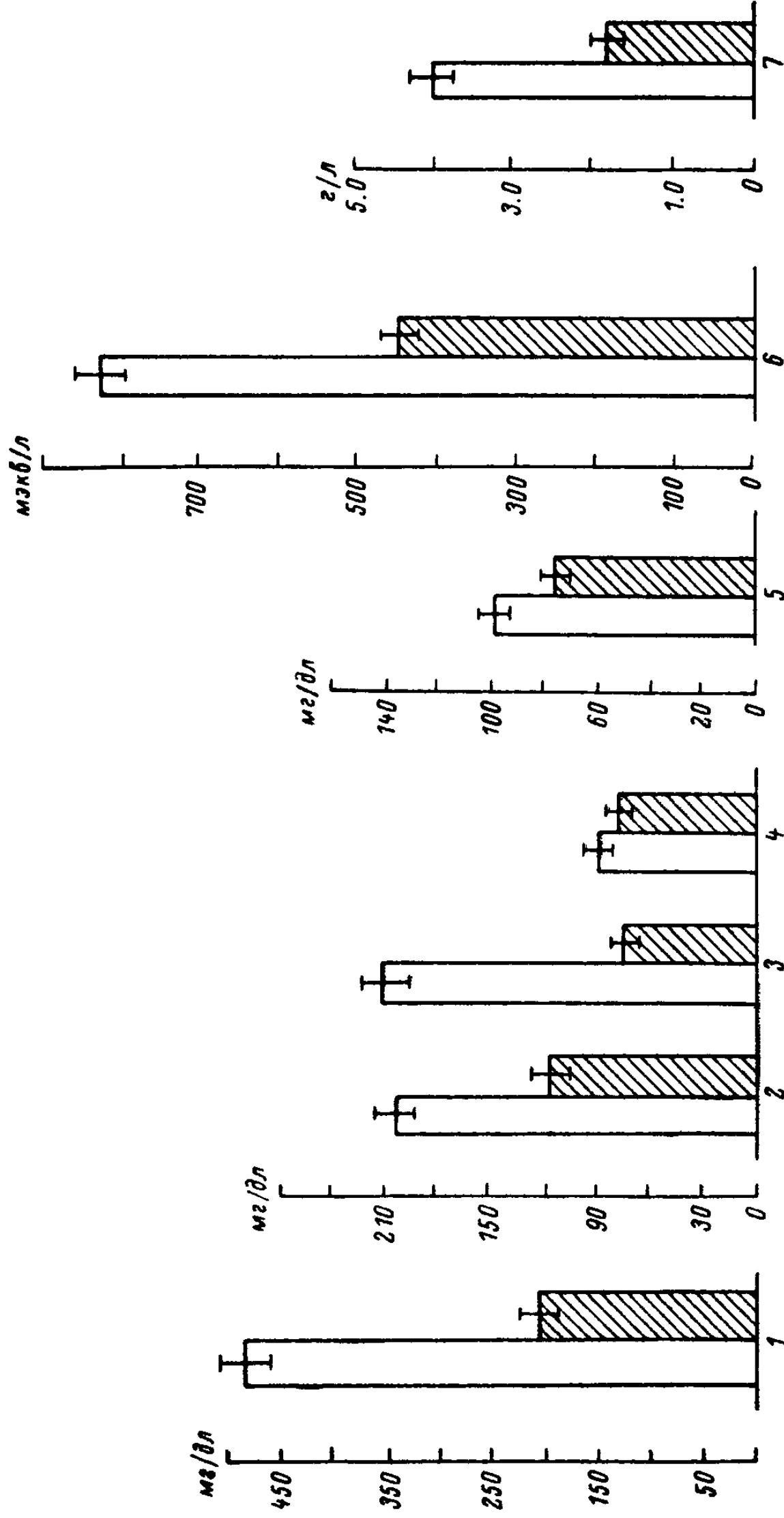


Рис. 39. Влияние оливомасла на развитие экспериментального атеросклероза.

Сетямь столбик — холестерин; заштрихованные — холестерин+оливодицин. Содержание в крови: 1 — холестерин, 2 — липо-
 протеиды низкой плотности, 3 — липопротеиды очень низкой плотности, 4 — липопротеиды высокой плотности, 5 — триглицериды,
 6 — эстерифицированные жирные кислоты, 7 — Апо-В-содержащие ЛП.

Как известно, частота атеросклероза нарастает с возрастом. Развитие процесса старения во многом определяется сдвигами в регуляции генетического аппарата, которые создают предпосылки для сдвига белкового синтеза, способствующего развитию атеросклероза. Нам кажется перспективным путь поиска терапевтических, профилактических средств, влияющих на развитие атеросклероза, среди веществ, действующих на биосинтез белка.

Объективное проявление старения — структурные изменения в клетках, ведущие в конце концов к их гибели. Под влиянием оливомицина замедляется темп возрастных изменений клеток. Количество пигмента старения — липофусцина — у 30—32-месячных крыс было таким же, как у 22—24-месячных контрольных животных. Оливомицин предупреждает грубые возрастные изменения в клетках поджелудочной и щитовидной железы, в сердце, в печени.

Итак, использование ингибиторов биосинтеза белка как геропротекторов принесло обнадеживающие результаты. Пролонгирующий эффект проявился при использовании этих веществ на «пожилых» животных. И вместе с тем необходимы дополнительные исследования, а главное — величайшая осторожность в рекомендации и использовании этих средств на человеке. С биосинтезом белка связаны важнейшие физиологические процессы, в частности психика, память, поведение. Вот почему так необходим, и это делается сейчас, углубленный анализ влияния этих геропротекторов на качество жизни, на приспособительные возможности. Между результатами экспериментов и использованием их на человеке нет непреодолимой пропасти, а есть длинный путь с множеством препятствий.

СНОВА ПРОГНОЗЫ

Научно-популярная литература — один из самых сложных творческих жанров. В ней должны сочетаться, казалось бы, две противоположности — строгая научность и популярность, простота без упрощений. Пожалуй, особенно это сложно при обсуждении проблемы старения, которая стала наддисциплинарной проблемой и развивается на стыке физиологии и молекулярной биологии, клиники и социологии, физики и химии, и др.

Старение — неотъемлемое свойство жизни, и при анализе механизмов его развития необходимо исходить из наиболее общих биологических категорий, опирающихся на конкретные факты динамики возрастных изменений организма. В этом единстве частного и общего, анализа и синтеза и состоит развитие современной геронтологии. В этой книге автор попытался рассмотреть бесконечно сложную биологическую и социальную проблему сквозь призму своих убеждений, сквозь призму накопленного фактического материала в коллективе Института геронтологии АМН СССР и в других лабораториях.

Геронтология — не кладбище идей. Говорят, что существует около 300 гипотез старения, каждая из которых, пусть и односторонне, отражает ту или иную сторону сложнейшего биологического процесса. Заманчиво было бы объяснить старение каким-либо одним изменением — свободными радикалами или накоплением водородных ионов, температурными повреждениями или появлением особого белка-самоубийцы, и др. В этом случае можно было бы надеяться одним каким-либо средством радикально увеличить сроки жизни. В выдвинутой нами синтетической адаптационно-регуляторной теории мы стремились дать общебиологическое объяснение сущности возрастного развития, опирающееся

на механизмы изменений на разных уровнях жизнедеятельности — молекулярном, клеточном, системном и др. Мы утверждаем: 1) наряду со старением, процессом разрушительным, существует витаукт — процесс, стабилизирующий жизнедеятельность организма, увеличивающий продолжительность жизни; 2) старение — многопричинный, многоочаговый процесс, ведущий к снижению надежности систем саморегуляции деятельности организма; 3) в механизме старения основное значение имеет нарушение передачи информации в двух контурах саморегуляции — на уровне клеток — генорегуляторном, на уровне целостного организма — нейрогуморальном; 4) старение клеток определяется их функциональной спецификой; 5) существуют общие закономерности и специфические особенности возрастных изменений животных разных видов, доказывающие, что старение — генетически не запрограммированный процесс, а результат нарушений, развивающихся в ходе жизнедеятельности организма.

В 1967 г. в г. Киеве состоялся первый у нас в стране Международный симпозиум «Приспособительные возможности стареющего организма», созданный Институтом геронтологии АМН СССР. Выступая на нем, английский геронтолог А. Комфорт говорил: «Этот симпозиум напоминает мне конференции по межпланетным сообщениям, которые происходили в тридцатых годах и вызывали у многих скептическое отношение. Мы смотрим вперед так же, как это делали ученые тогда, предвидя большой прогресс науки в будущем. Контролирование процессов старения человека является, если можно так выразиться, биологическим эквивалентом завоевания космоса, задачей, даже более благородной и, вероятно, менее дорогостоящей... Я рассматриваю этот симпозиум как встречу биологических космонавтов будущего, которые стремятся установить контроль над нашим очень давним врагом — старостью. И если Советский Союз, который, как известно, серьезно и настойчиво разрабатывает научные проблемы, сможет решить эту задачу, это с удовлетворением будет встречено во всем мире» (Приспособительные возможности стареющего организма. Киев, 1968. С. 45).

С тех пор прошло 20 лет, состоялось множество конгрессов и симпозиумов по старению, и сейчас к геронтологам относятся не скептически, а с надеждой,

с верой в достижение воистину «космических» успехов в деле продления жизни. В этом направлении не должно быть ни мрачного пессимизма, ни неоправданного, бездумного оптимизма, дезориентирующего не только широкую общественность, но и научные круги. Подобная «пропаганда» обесценивает тяжкий научный поиск, сражение за каждый год человеческой жизни.

Геронтология — не религия, и она никогда не сумеет таблетками, микстурами, настойками отпустить человеку грехи, накопленные им в течение всей жизни. Борьба за здоровье должна стать естественной системой образа жизни человека. Здоровье человека, как общественный капитал, должно быть выражением морального облика современного человека. Здесь полностью приемлема формула: главное — сделать трудное привычным, привычное — легким, легкое — приятным. В сочетании с оптимальным образом жизни большое значение имеют и разработанные геропротекторы. Важно, что современное знание ряда фундаментальных механизмов старения и витаукта позволяет не эмпирически, а на строго научной основе вести поиск средств увеличения продолжительности жизни. Важно, что уже сегодня существует ряд экспериментальных подходов, продлевающих жизнь, замедляющих биологический возраст.

Многопричинность и многоочаговость процесса старения объясняют, почему большинство из использованных в эксперименте средств увеличивает сроки жизни на 15—20%. Архимед говорил: «Дайте мне точку опоры — и я переверну весь мир». Для подобного результата в поиске средств продления жизни надо найти много «точек опоры» в организме. И, действительно, наиболее эффективными оказались те, которые имеют системное воздействие, замедляют темп старения и активируют процессы витаукта. Среди них — калорийно-ограниченная диета, изменение температуры тела.

Вместе с тем предстоит большая работа на пути перенесения экспериментальных данных на человека. Во-первых, увеличение продолжительности жизни под влиянием геропротекторов получено на короткоживущих видах животных. Пролонгирующий эффект на короткоживущих линиях мышей и крыс более выражен, чем на долгоживущих. Следовательно, не ясно, каковы

будут результаты их использования на человеке. Во-вторых, существует общность и различия в механизмах старения животных разных видов, которые могут сказаться на действии геропротекторов. В-третьих, многие геропротекторы оказываются действенными при их использовании в течение почти всей жизни: у крысы — 10—20 мес, у человека — десятки лет. Предположительно в ряде случаев при этом могут возникнуть неблагоприятные эффекты. В-четвертых, следует знать, возможно, самое главное, какой «ценой» достигается увеличение сроков жизни, необходимо повлиять не только на «количество», но и на «качество» жизни. В-пятых, все эксперименты на животных проводятся в искусственных условиях их содержания. Для человека могут быть пригодны только те средства, которые положительно скажутся на адаптационных возможностях в условиях его насыщенной делами и событиями жизни.

Возникло специальное направление поиска средств увеличения продолжительности жизни, повышения трудоспособности, достижения активного долголетия, возглавляемое у нас в стране Институтом геронтологии АМН СССР. Дальнейшие перспективы в этом направлении связывают с активацией репарации ДНК, сборки мембранных комплексов, активации антигипоксической системы, системы микросомального окисления, антиоксидантов, высокого митотического потенциала, нормализации нейрохимических процессов в мозге и др. Большие надежды возлагаются на генную и клеточную инженерию, которые позволят стабилизировать геном, блокировать нарушенные локусы генетической информации.

Сейчас все большее распространение получает пересадка органов — кости, почки, печень, легкие, железы внутренней секреции, сердце. При всей перспективности пересадок следует иметь в виду, что внутренняя среда организма способствует старению контактирующих с ней «молодых» клеток и органов. Более 150 лет назад Гёте в «Фаусте» писал: «Нам говорят „безумец“ и „фантаст“. Но, выйдя из зависимости грустной, С годами мозг мыслителя искусный Мыслителя искусственно создаст» (Гёте. Фауст. М., 1953. С. 185). Сейчас не только созданы, но и применяются в клинической практике искусственные органы. Подсажено

человеку искусственное сердце, и дело уже только техники сделать его более надежным, более пригодным для жизни. Возникла даже идея, успешно разработанная В. М. Глушковым и Н. М. Амосовым, о создании искусственного интеллекта, надежного и долговременного. Однако это уже нечто другое. Идея геронтологов — продлить жизнь человека со всеми его чувствами и переживаниями, достоинствами и недостатками.

Проблемы, поднятые современной геронтологией, должны волновать каждого из нас. Это эстафета, которую мы передаем будущему поколению, и никто не простит нам упущенные годы и десятилетия. Геронтология — самая мирная проблема, заботиться о длительности жизни можно только думая о мире. Геронтология в наши дни требует участия больших творческих коллективов, оснащенных самым современным оборудованием. Ничтожная доля того, что в мире на вооружении, способствовала бы качественному скачку науки в деле увеличения количества и изменения качества жизни. Вопиющее противоречие современности — возможность разработки средств продления жизни и повседневно создание средств ядерного уничтожения всего живого.

Геронтос — по-гречески «старец». Гератос — «старение». Уже сегодня геронтология стала гератологией, ибо она занимается процессом старения, которое ощущают на себе не только пожилые, но и значительно более молодые люди. Мысли о старости заставляют человека в любом возрасте задуматься над смыслом жизни, и чем раньше это произойдет, тем меньше будет упущено, тем больше будет достигнуто.

Этагенология — так будет называться наша проблема в будущем; этагенология — без искусственного противопоставления отдельных возрастных периодов; этагенология, изучающая все индивидуальное развитие от оплодотворения до неизбежной смерти в глубокой старости.

Всесилие человека — в возможности увеличения количества и улучшения качества жизни, в понимании смертности каждого из нас в отдельности и бессмертия всех нас вместе — человечества!

- Амосов Н. М., Бендет Я. А.* Физическая активность и сердце. Киев, 1984. 232 с.
- Аршавский И. А.* Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития: Основы негэнтропийной теории онтогенеза. М., 1982. 270 с.
- Бехтерева Н. П.* Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. М., 1974. 150 с.
- Бедный М. С.* Демографические факторы здоровья. М., 1984. 256 с.
- Биологический возраст, наследственность и старение / Под ред. А. В. Токаря, В. П. Войтенко.* Киев, 1984. 182 с.
- Биология старения / Под ред. В. В. Фролькиса.* Л., 1982. 616 с.
- Биологические проблемы старения / Под ред. Н. М. Эмануэля, Т. Л. Наджарена.* М., 1984. 248 с.
- Богомолец А. А.* Продление жизни // Старость. Киев, 1940. 144 с.
- Бутенко Г. М., Войтенко В. П.* Генетические и иммунологические механизмы возрастной патологии. Киев, 1984. 142 с.
- Валенкевич Л. Н.* Пищеварительная система человека при старении. Л., 1984. 224 с.
- Ванюшин Б. Ф., Бердышев Г. Д.* Молекулярно-генетические механизмы старения. М., 1977. 295 с.
- Верхратский Н. С.* Вегетативная нервная система // Биология старения. 1982. С. 461—478.
- Виленчик М. М.* Биологические основы старения и долголетия. М., 1976. 158 с.
- Войтенко В. П., Полюхов А. М.* Системные механизмы развития и старения. Л., 1986. 184 с.
- Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С.* Биология продолжительности жизни. М., 1986. 108 с.
- Григоров Ю. Г., Когловская С. Г.* Питание после шестидесяти. Киев, 1985. 48 с.
- Гацко Г. Г., Чайка Л. Д.* Избыточный вес и преждевременное старение. Минск, 1984. 64 с.
- Давыдовский И. В.* Геронтология. М., 1966. 280 с.
- Дильман В. М.* Большие биологические часы. М., 1982. 208 с.
- Дубина Т. Л., Разумович А. И.* Введение в экспериментальную геронтологию. Минск, 1975. 168 с.
- Дупленко Ю. К.* Старение: Очерки развития проблемы. Л., 1985. 192 с.
- Западнюк В. И.* Гериатрическая фармакология. Киев, 1977. 168 с.
- Иммунология и старение / Под ред. Т. Макинодана и Э. Юниса.* М., 1980. 274 с.

- Канунго М. Биохимия старения. М., 1982. 292 с.
- Карсаевская Т. В., Шаталов А. Т. Философские аспекты геронтологии. М., 1978. 216 с.
- Коркушко О. В., Иванов Л. А. Гипоксия и старение. Киев, 1980. 275 с.
- Коркушко О. В., Калиновская Е. Г., Молотков В. И. Преждевременное старение человека. Киев, 1978. 168 с.
- Комфорт А. Биология старения. М., 1968. 380 с.
- Костюк П. Г. Кальций и клеточная возбудимость. М., 1986. 255 с.
- Лэмб М. Биология старения. М., 1980. 206 с.
- Маньковский Н. Б., Минц А. Я., Кузнецова С. М., Белоног Р. П. Долгожители: Нейрофизиологические аспекты. Л., 1985. 160 с.
- Мечников И. И. Этюды о природе человека. М., 1961. 290 с.
- Мечников И. И. Этюды оптимизма. М., 1964. 339 с.
- Нагорный А. В., Никитин В. Н., Буланкин И. Н. Проблема старения и долголетия. М., 1963. 754 с.
- Нейрогуморальная регуляция и лекарственная терапия и старости / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, В. В. Фролькиса. Киев, 1986. 148 с.
- Никитин В. Н. Ведущие проблемы современной возрастной физиологии и биохимии в исследованиях школы А. В. Нагорного // Физиология и биохимия онтогенеза. Киев, 1983. С. 3—19.
- Никитин В. Н. Экспериментальные подходы к продлению жизни // Биология старения. Л., 1984. С. 548—562.
- Образ жизни и старение человека / Под ред. Д. Ф. Чеботарева. Киев, 1966. 275 с.
- Петров Р. В. Я или не Я: иммунологические модели. М., 1983. 272 с.
- Руководство по геронтологии / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, Н. Б. Маньковского, В. В. Фролькиса. М., 1978. 502 с.
- Руководство по гериатрии / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, Н. Б. Маньковского. М., 1982. 538 с.
- Свечникова Н. В., Вержиковская Н. В., Беккер В. И., Мороз Е. В. Железы внутренней секреции при старении. Киев, 1983. 156 с.
- Старение и адаптация / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, В. В. Фролькиса. Киев, 1981. 158 с.
- Старение: механизмы, патология, образ жизни / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, В. В. Фролькиса. Киев, 1985. 185 с.
- Токарь А. В. Артериальная гипертония и возраст. Киев, 1977. 143 с.
- Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: элементы современного функционализма. Л., 1985. 544 с.
- Урланис Б. Ц. Эволюция продолжительности жизни. М., 1978. 307 с.
- Умственный труд и активное долголетие / Под ред. Д. Ф. Чеботарева. Киев, 1976. 180 с.
- Феномен долголетия / Под ред. С. И. Брук. М., 1984. 240 с.
- Физиологические механизмы старения / Под ред. В. В. Фролькиса. Л., 1982. 228 с.
- Фольборг Г. В. Избр. труды. Киев, 1962. 342 с.

- Фролов И. Г.** О жизни, смерти и бессмертии // Вопросы философии. 1983. № 1—2. С. 18—36.
- Фролькис В. В.** Старение: Нейрогуморальные механизмы. Киев, 1981. 310 с.
- Фролькис В. В., Безруков В. В., Шевчук В. Г.** Кровообращение и старение. Л., 1984. 214 с.
- Чеботарев Д. Ф.** Гериатрия в клинике внутренних болезней. Киев, 1977. 304 с.
- Чеботарев Д. Ф.** Геронтология и гериатрия. Киев, 1984. 64 с.
- Шмальгаузен И. И.** Факторы эволюции. М., 1968. 452 с.
- Эмануэль И. М.** Антиоксиданты в пролонгировании жизни // Биология старения. Л., 1982. С. 569—586.

Глава 1. Прогнозы	3
Глава 2. Старение и витаукт	10
Продолжительность жизни	10
Адаптационно-регуляторная теория	25
Старение	35
Витаукт	45
Старение и эволюция	51
Филоэтагенетическое направление	56
Надежность механизмов саморегуляции	61
Утомление и восстановление	65
Долгожители	69
Глава 3. Механизмы старения и витаукта	74
Геиорегуляторная гипотеза	74
Энергетические процессы	88
Последовательность старения клеток	91
Структура клетки	98
Функция клетки	104
Мембранны-геиомные механизмы	113
От нейрона до мозга	116
Вегетативная нервная система	134
Нейронный транспорт веществ	141
Нейрогормональный контроль	147
Местные механизмы регуляции	159
Реакции объектов регуляции	162
Обратные связи	167
Старение и болезни	171
Глава 4. Продление жизни	189
Общие подходы	189
Питание	192
Двигательная активность	201
Температура тела	208
Физиологически активные вещества	212
Антиоксиданты	217
Энтеросорбция	220
Ингибиторы биосинтеза белка	224
Глава 5. Снова прогнозы	231
Основная литература	236

Владимир Веннамянович Фролькис

СТАРЕНИЕ И УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

(От молекулы до организма)

**Утверждено к печати
Редакционной коллегией серии
научно-популярных изданий
Академии наук СССР**

Редактор издательства Э. А. Гутникова

Художник Г. В. Смкрнов

Технический редактор Л. И. Каряева

Корректоры Г. А. Лебедева и Н. И. Журавлева

ИБ № 33398

Сдано в набор 5 06.87.

Подписано к печати 4.12.87.

М-17349. Формат 84×108/32.

Бумага офсетная № 1. Гарнитура обыкновенная.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 12.60. Усл. кр.-от. 12.8

Уч.-изд. л. 12.71. Тираж 180 000 (6-й завод 110001—

Тип. зак. № 1653. Цена 55 коп.

**Ордена Трудового Красного Знамени
издательство «Наука».**

Ленинградское отделение.

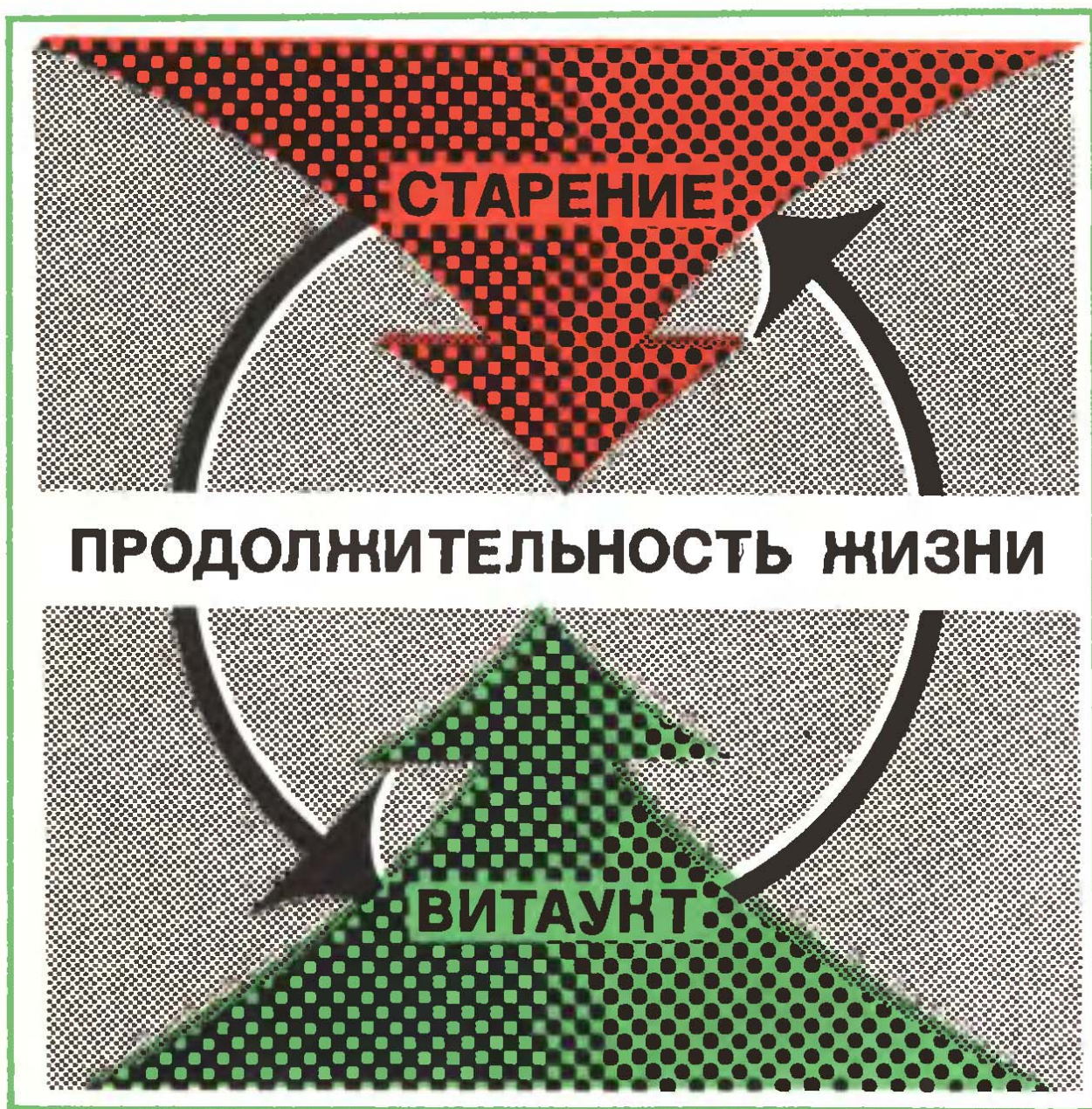
199034, Ленинград, В 34, Менделеевская лин., 1.

Ордена Трудового Красного знамени

Первая типография издательства «Наука»

199034, Ленинград, В-34, 9 линия, 12.

В. В. ФРОЛЬКИС
**СТАРЕНИЕ
И УВЕЛИЧЕНИЕ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ**



ИЗДАТЕЛЬСТВО НАУКА·
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ