Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Куижева Саида Казбековна
Должность: Ректор
Дата подписания: 16.07.2024 16:09:13
Уникальный программный ключ:
71183e1134ef9cfa69b206d480271b3c1a975e6f

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«МАЙКОПСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ГЕРОНТОЛОГИЯ: НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ С КУРСОМ РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Учебно-методическое пособие для интернов и ординаторов

Майкоп – 2014

УДК 613.98
ББК 52.5+28.703
Г-85

Утверждено на совместном заседании Учебно-методического совета Медицинского института ФГБОУ ВПО «Майкопский государственный технологический университет» и Минздрава РА.

Р е ц е н з е н т –
действительный член ЕАЕН, доктор медицинских наук,
профессор **Лысенков С.П.**

Под редакцией профессора **Даутова Ю.Ю.**

Коллектив авторов:
действительный член ЕАЕН, доктор мед. наук, профессор **Даутов Ю.Ю.**,
действительный член ЕАЕН, доктор мед. наук,
профессор кафедры терапевтических дисциплин **Уракова Т.Ю.,**
канд. мед. наук, доцент **Ожева Р.Ш.,** канд. мед. наук, доцент **Зезарахова М.Д.,**
Теунова Д.Н., Тхакушинов Р.А., Тхакушинов И.А.

ГЕРОНТОЛОГИЯ: НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ С КУРСОМ РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. Учебно-методическое пособие. – Майкоп: изд-во МГТУ, 2014. – 164 с.

Пособие рекомендовано для обучения и самостоятельной работы студентов высших медицинских учебных заведений, а также для системы послевузовского профессионального образования врачей-интернов, клинических ординаторов, слушателей сертификационных, тематических циклов усовершенствования врачей, первичной профессиональной переподготовки по специальности терапия, а также как методическое руководство для практических врачей с рекомендациями по проведению занятий с пациентами.

За стилистику и орфографию ответственность несет автор.

© Майкоп: из-во МГТУ, 2014

РАЗДЕЛ 1. **ВВЕДЕНИЕ В ГЕРОНТОЛОГИЮ**

1.1. Геронтология – междисциплинарное научно-практическое направление естественно-биологических, медицинских и психосоциальных наук

Геронтология (от греч. *gerontos* – старец, *logos* – наука), неотделимая от гериатрии (медицинская специальность, имеющая дело с проблемами здоровья пожилых и старых людей) в целом, – сложное, междисциплинарное направление естественно-биологических, медицинских и психосоциальных наук, технологий и общественного устройства. Указанная сложность вытекает из того, что в геронтологии сходятся интересы, с одной стороны, естествознания, с другой – медицины и здравоохранения, с третьей – экономики и эффективности работы государственных и общественных институтов. Можно утверждать, что геронтологическая проблематика в широком понимании – это действительно особая междисциплинарная комплексная область знания, объединяющая не только многие естественнонаучные дисциплины, но и ранее обычно не вовлекаемые в непосредственные связи гуманитарные, экономические, социологические, социоэкологические, социогигиенические, психологические и другие дисциплины. Тем не менее, в общепринятых представлениях геронтология и в наши дни остается прежде всего естественнонаучной, медико-биологической и социальной дисциплиной.

Термин «геронтология» в научный обиход был введен выдающимся русским микробиологом, лауреатом Нобелевской премии (1908) И.И. Мечниковым. Следует отметить, что в своем основном труде «Этюды оптимизма» он уже указывал на необходимость междисциплинарного исследования старости.

Ниже читатель найдет материалы по истории развития представлений о старости и старении начиная с древнейших времен. Здесь же отметим, что оформлению геронтологии в самостоятельную научную дисциплину способствовал ряд обстоятельств. Среди них – бурное развитие в конце XIX-начале XX в. комплекса естественно-биологических наук, прогресс медицины и, без сомнения, освоение биологией экспериментального метода. Последний стимулировал активный поиск моделей. Используя виды классических лабораторных млекопитающих животных (крысы, мыши), а также беспозвоночных (насекомые, коловратки) с относительно малой продолжительностью жизни, геронтологи-экспериментаторы получили уникальную возможность исследовать процесс старения организмов, жизненный цикл которых занимает всего лишь несколько лет, месяцев или даже недель и при этом отличающихся уровнем морфофункциональной организации и, следовательно, характеризующихся своими особенностями онтогенеза, процессов развития и регенерации.

С самого начала важно осознать, что предметом исследования современной, следовательно, научной геронтологии является не столько старость как явление, характеризующееся особыми структурно-функциональными взаимосвязями элементов целостного организма, сколько старение как динамический феномен жизни, относящийся к категории времени, – процесс, начинающийся задолго до старости.

Существенное влияние на понимание механизмов старения оказало развитие эндокринологии (Броун Секар и его последователи), физиологии (И.И. Мечников), общей и коллоидной химии (А.А. Богомолец), иммунологии (Б. Макфор-

лейн), цитологии, клеточно-популяционной биологии, изучение повреждающего воздействия внешних экологических факторов (радиация, в том числе солнечный свет, электромагнитные возмущения, канцерогены, вирусы, стрессы и такие патологические стереотипы поведения, как алкоголизм, курение, переедание, гиподинамия), осознание роли эндоэкологических факторов, включая генетические, активные формы кислорода и др.

Развитие геронтологии в отмеченных направлениях привело к представлению о многообразии детерминант старения, в частности его скорости и системности в реализации механизмов инволютивно-возрастного процесса.

Современные тенденции, проявляющие себя в дифференциации естественно-биологических дисциплин, коснулись и геронтологии. Так, выделяют общую и специальную геронтологию. Общая геронтология, в свою очередь, подразделяется на сравнительную геронтологию (старение представителей разных видов живых существ одной или разных систематических групп), генетическую геронтологию (роль наследственности в старении), эволюционную геронтологию (механизмы старения и антибиостарения на разных уровнях процесса исторического развития мира животных). Так называемая типовая геронтология изучает закономерности старения у видов со сходными биологически существенными признаками (тип высшей нервной деятельности, группы крови, анатомические характеристики). Индивидуальная геронтология изучает старение отдельных особей. Геронтопсихология рассматривает особенности поведения и психологической деятельности лиц пожилого и старческого возраста. Геронтопсихология затрагивает проблемы клиники, диагностики и терапии изменений психики старого человека. Герогигиена определяет влияние условий жизни на человеческий организм в старости. Экологическая геронтология исследует влияние внешних факторов на продолжительность жизни и скорость старения организмов. Биоценотическая геронтология выясняет зависимость старения одних организмов от влияния на них других. В специальной геронтологии выделяют антропогеронтологию (геронтология человека), зоогеронтологию, фитогеронтологию, даже микробиологическую геронтологию.

В связи с дифференциацией происходит накопление знаний, приобретаемых в различных сегментах геронтологии на основе системно-комплексного подхода. Эффективность интеграции научных знаний проявляется в возможности проследить многомерность (многоплановость) и многонаправленность процесса старения, что находит отражение в обобщающих теоретических построениях и концепциях. Одной из них является пользующаяся в биологической и медицинской профессиональной среде популярностью «синтетическая» адаптационно-регуляторная теория старения, предложенная В.В. Фролькисом.

1.2. Старение, старость, смерть, продолжительность жизни

«Старение», «старость», «продолжительность жизни» и «долголетие», относясь к основным геронтологическим понятиям, характеризуют представления о жизненном пути человека в системе пространственно-временных координат. По мнению И.В. Давыдовского (1966), в этих понятиях теснейшим образом переплетаются объективные законы жизни и субъективные антропоморфные представления человечества, а также просто страстное желание каждого жить долго.

Старение – это прогрессирующий в своем развитии разрушительный процесс, являющийся функцией времени. Старение нельзя остановить, так как его следствия – старость и смерть – неизбежны. Старение человека, продолжительность его жизни являются сложным сплавом следствий генетических и средовых влияний. Неравномерность процессов старения проявляется в *гетеротопности* (неодинаковой выраженности инволютивно-возрастных изменений в различных органах и различных структурах одного органа); *гетерохронности* (различных сроках старения отдельных структур органов и самих органов); *гетерокинетичности* (неодинаковой скорости развития возрастных изменений); *гетерокатефтенности* (разнонаправленность возрастных изменений по системам и органам).

Выделяют три показателя, характеризующих старение организма: жизнеспособность (объем адаптационных возможностей организма), биологически обусловленная уязвимость организма (в том числе подверженность болезням) и вероятность смерти, имеющая после достижения 20-25 лет жизни экспоненциальную зависимость от возраста.

В соответствии с устоявшимися взглядами происходящие в организме стареющего человека изменения носят этапный характер. На первом этапе регистрируется «напряжение» приспособительных возможностей организма вплоть до максимального, чем обеспечивается достаточный для поддержания жизнедеятельности, работоспособности и т.п. объем функций. На втором этапе появляются признаки дефицита адаптивных возможностей, что проявляет себя в снижении надежности и эффективности функционирования органов и систем, особенно в условиях повышенных требований к организму со стороны окружающей среды. На третьем этапе функциональная недостаточность приобретает хронический характер. Типичным для этого этапа является снижение показателей основного обмена, а также общей жизнеспособности организма.

Старость представляет собой закономерно наступающий заключительный период индивидуального развития человека. Она характеризуется выраженными инволютивновозрастными морфофункциональными проявлениями дегенеративно-дезинтеграционного порядка, являющимися следствием старения.

Выделяют несколько видов старости: хронологическую, физиологическую, психологическую, социальную. Хронологическая старость определяется количеством прожитых лет, физиологическая – состоянием здоровья и выраженностью морфофункциональных изменений организма, обусловленных старением, психологическая – самоощущениями человека и состоянием его психоэмоциональной сферы, социальная – местом личности в социальном окружении и возрастной структуре общества. Названные виды старости в своем конкретном выражении взаимосвязаны и дополняют друг друга.

По мере старения, подводящего организм к состоянию старости, возникает и далее неуклонно прогрессирует соматическая патология, которая, собственно, и приводит к смерти.

Танаталогия как наука, имеющая в качестве предмета исследования смерть, применительно к геронтологии изучает причины и пути, приводящие организм стареющего человека к состоянию несовместимости с жизнью, природу уязвимости относительно действующих на него неблагоприятных факторов, весь спектр обстоятельств, обусловливающих неуклонное повышение в процессе старения вероятности смерти. Решающая роль соматиче-

ской патологии в танатогенезе старого человека подтверждается статистическими данными. Так, число патологоанатомических заключений о смерти, обусловленной только старческой дряхлостью, ничтожно мало. Оно колеблется от 0,48% от числа умерших в старческом возрасте.

Неотвратимость смерти человека, в том числе старого, причиной которой в большинстве случаев оказывается соматическая патология, «по существу содержится в самой жизни, так что жизнь всегда мыслится в соотношении со своим необходимым результатом, заключающимся в ней постоянно в зародыше, – смертью» (Ф. Энгельс).

Известны три модели процесса старения и состояния старости общего плана. Первая из них, так называемая «модель полукруга», рассматривает старение как линейный процесс неуклонного нарастания инволютивно-возрастных изменений. Это по-существу процесс «обратного развития», представления о котором восходят к философским взглядам Т. Спенсера. По мнению В.В. Фролькиса, такой характер процесса обусловлен тем, что в ходе старения раньше всего страдают эволюционно более поздние («молодые») механизмы развития. И если на начальных этапах онтогенеза организм развивается от «простого к сложному», то на поздних этапах развитие развертывается в противоположном направлении. В конечном итоге речь идет об «остановке развития», так как предполагается, что по мере старения не формируются новые адаптационно-компенсаторные механизмы, направленные на предупреждение возникновения, сдерживание прогрессирования или даже ликвидацию тех или иных проявлений старения. Согласно второй модели, старение рассматривается как сложный, внутренне противоречивый, разнонаправленный и фазный процесс геронтогенеза или «становления старости», включающий в себя несколько периодов. Геронтогенез, рассматриваемый с позиций «целостного жизненного цикла» особи (И.В. Давыдовский, В.В. Фролькис, М.Д. Александрова и др.), включает, наряду с угасанием функций, повреждением и разрушением структур организма, реализацию адаптационных механизмов. Последние направлены на поддержание жизнеспособности и стабилизацию живых систем, снижение темпов старения, обеспечивая тем самым достаточную продолжительность жизни. Третья модель концентрирует внимание на смене периодов индивидуального развития, границах основных этапов жизни, на так называемых «переходных» или «критических» периодах (термины, более используемые эмбриологами). При этом критические периоды рассматриваются как «моменты разрыва непрерывности, исчезновения одних и появления новых образований, утраты старых связей и возникновения новых». Корни подобных суждений можно найти во взглядах на жизнь Гиппократа, Галена, Авиценны. В соответствии с ними жизненный цикл образно представлялся как лестница, идущая вверх до определенного возраста, а затем резко ломающаяся. В большинстве работ этого направления акцент делается на целостности и фазности (этапности, периодизации) жизни, а ее кульминационным пунктом считался возраст в 35 лет. Гиппократ полагал, что нисходящая часть человеческой жизни начинается после 42 лет, Гален – в 56 лет. По Гиппократу, этап старения включал в себя два критических периода развития: в 42 и 63 года, по Авиценне – в 40 и 60 лет.

Опираясь на данные клинических и эпидемиологических исследований, большинство авторов и сегодня сходятся во мнении, что период между 40 и 60 годами действительно оказывается важным в преддверии старости. Так,

А.А. Богомолец называл возраст пятидесятилетних «критическим». Именно в этом возрасте ухудшается состояние здоровья, проявляется предрасположенность к заболеваниям, связанным со старением, возрастает вероятность внезапной смерти. Человек, благополучно переживший его, приобретает достаточно шансов дожить до глубокой старости.

Анализируя приведенные выше модели старения, приходим к выводу, что все они, дополняя одна другую, находят отражение в результатах современных геронтологических исследований. Исходя из итогов последних, возрастной процесс и продолжительность жизни человека, следуя взглядам И.В. Давыдовского, Д.Ф. Чеботарёва, В.В. Фролькиса, Н.М. Эмануэля, A. Comfort, определяются динамичным взаимодействием двух разнонаправленных тенденций. С одной стороны, это старение как универсальный эндогенный разрушительный процесс, сопровождающийся постепенным снижением адаптации организма к воздействию факторов внутренней и внешней среды и проявляющийся повышением вероятности смерти. С другой – процесс «витаукта» (от греч. *vita* – жизнь, *auctum* – продлевать), который, согласно адаптационно-регуляторной концепции В.В. Фролькиса, направлен на мобилизацию адаптационного потенциала организма, что стабилизирует его жизнедеятельность и увеличивает продолжительность жизни. Данное представление важно, так как открывает пути к продлению жизни человека: путем сдерживания темпа старения и путем рационализации потенциала **витаукта.** Напомним, что, наряду с понятием «витаукта», в геронтологическом словаре есть понятие «антибиостарение».

Процесс старения, отмеченный индивидуальными особенностями, и прежде всего его скорость, вносит существенный вклад в продолжительность жизни людей.

1.3. Разделы геронтологии: биология старения, гериатрия, социальная геронтология

В отечественной геронтологии принято выделять три раздела: биологию старения и прицельно относительно человека – гериатрию и социальную геронтологию. В настоящее время активно разрабатываются психологический и психосоматический аспекты старения.

Биология старения изучает инволютивновозрастные изменения на субклеточном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях организмов животных и человека. Усилия специалистов в этом направлении способствуют все более глубокому пониманию механизмов старения, раскрытию причин инволютивно-возрастных перестроек и патологических состоянии, ассоциируемых с пожилым возрастом.

При изучении биологических механизмов старения обращают внимание на ***онтобиологические*** изменения, коррелирующие с биологическим возрастом живых форм, ***видоспецифические*** изменения, свойственные живым организмам определенного вида, ***хронобиологические*** изменения, отражающие принципы временной организации живых систем, а также на межпопуляционную и межиндивидуальную вариабельность возрастного процесса.

Для «естественного» старения типичны скорость развертывания и последовательность инволютивно-возрастных проявлений, соответствующие биологическим адаптационно-регуляторным возможностям представителей данной

популяции. «Ускоренному» старению свойственно раннее развитие инволютивно-возрастных изменений или более выраженное их проявление в соответствующих возрастах. «Замедленное» старение отличается сравнительно более низкой скоростью инволютивно-возрастных преобразований. Закономерным следствием такого формата старения является феномен долголетия.

Гериатрия или гериатрическая медицина (медицина пожилых) – составная часть геронтологии, включающая в себя, как уже отмечалось, медицинские аспекты. Являясь разделом общей медицины, гериатрия занимается вопросами сохранения здоровья пожилых и старых людей. Ее задачей является диагностика, лечение, предупреждение и сдерживание старческого одряхления и возрастной патологии, выявление специфических черт заболеваний в пожилом возрасте, а также организация медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста.

Термин «гериатрия» (от греч. ***gerontos*** – старец и ***iatreia*** – лечение) введен в 1914 г. врачом И.Г. Нейшером. который отстаивал идею необходимости изучения особенностей болезней, чаще встречаемых у пожилых и старых людей, разработку методов их лечения и профилактики. Взгляды И.Г. Нейшера, ориентирующие на внимание к состоянию здоровья пожилых людей, оказались «весьма новыми и крайне неожиданными для своего времени». В свое время они не нашли реальной поддержки. В начале XX в., когда средняя продолжительность жизни человека едва превышала 45 лет, а число лиц 60-летнего возраста составляло в развитых странах менее 10%, появление в американских медицинских изданиях рубрики «Гериатрия» было встречено со снисхождением как проявление необоснованной расточительности. И только к середине XX в., когда средняя продолжительность жизни людей превысила 70-летний рубеж, сформировался взгляд на гериатрию как на необходимую и важную медико-социальную дисциплину.

Возрастная патология как главная составляющая гериатрии включает в себя прежде всего такие «недуги старости», как расстройства памяти и поведения, слабоумие, атонические, паретические, невротические состояния и другие нарушения. Завершающим актом возрастного одряхления организма является старческий маразм.

Непосредственными причинами смерти старых людей чаще всего оказываются связанные с продвинутым возрастом заболевания сердца и сосудов (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, сложные нарушения сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболия легочной артерии), злокачественные новообразования (г.о. легких, желудочно-кишечного тракта, молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, почек и кожи), цереброваскулярные заболевания (инсульт, кровоизлияния в мозг, дисциркуляторная энцефалопатия), пневмонии (особенно госпитальные), грипп. У старых людей часто развивается и прогрессирует дыхательная недостаточность, вызванная хроническим бронхитом курильщиков, старческой эмфиземой, пневмосклерозом, хронической обструктивной болезнью легких. Со стороны других систем органов у пожилых встречаются хронический гастрит с секреторной недостаточностью, желчекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет, гипотиреоз, остеопороз, остеохондроз по-

звоночника, артрозы, катаракта, глаукома, тугоухость, депрессия, болезнь Альшеймера, паркинсонизм, старческий амилоидоз.

Общепринятые схемы диагностики и лечения многих болезней неприменимы в гериатрической практике. Необходимость иного подхода к диагностике и лечению лиц старших возрастных групп по сравнению с лицами молодого возраста обусловлена рядом причин:

• множественностью патологии (нередко у старого человека диагностируется одновременно 5 и более заболеваний);

• относительно медленным и стертым, замаскированным течением опухолевых процессов, пневмоний, инфаркта миокарда, туберкулеза легких, сахарного диабета, патологии щитовидной железы;

• иным генезом и скрытым течением нередко кровоточащих язв желудочно-кишечного тракта, развивающихся из-за атеросклеротического поражения мезентериальных сосудов;

• влиянием дегенеративно-деструктивных поражений костей, суставов и позвоночника на кровообращение в магистральных сосудах, что нередко является причиной ошибок в диагностике заболеваний сердца;

• клинически скрытым течением катастроф в брюшной полости, требующих экстренной хирургической помощи.

Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств в организме стареющего человека определяют особенности и создают дополнительные сложности в проведении медикаментозного лечения пожилых (частота побочных эффектов лекарственных препаратов, необходимость изменения дозировки, ятрогении и др.). В связи с этим ведущие геронтологи и гериатры в качестве эффективных путей профилактики и сдерживания прогрессирования болезней продвинутого возраста называют немедикаментозные воздействия, направленные на поддержание гомеостаза, общей жизнеспособности и снижение темпов одряхления организма.

Социальная геронтология включает в себя изучение особенностей демографической ситуации и постарения населения, путей преодоления неблагоприятных медико-социальных и демографических тенденций, специфики старения нации, состояния здоровья, заболеваемости, инвалидности и смертности. Анализируются взаимоотношения между поколениями. Изучаются связи между возрастом и изменяющимся с годами образом жизни и мышления стареющего человека, его трудоспособностью, физической и эмоционально-интеллектуальной активностью, положением в семье и обществе. Рассматриваются материально-экономическое обеспечение старости и социально-бытовые условия (проживание в семье, в одиночестве, в доме-интернате для престарелых), питание стареющего человека, личная гигиена, способность к самообслуживанию. Важными являются вопросы медико-социальной помощи и психологической поддержки в старших возрастных группах.

Конкретное содержание различных разделов социальной геронтологии отражено в современных социологических теориях (концепциях). Для адекватного решения медико-социальных проблем демографического плана, социального обеспечения и медико-социальной помощи пожилым следует шире использовать возможности медико-социального распространения соответствующих знаний (с пожилыми об этом необходимо говорить). Необходи-

мость просветительской работы диктуется многообразием и сложностью отношений между стареющим человеком и обществом.

Обращение к социально-психологическим аспектам старения выводит геронтологию за пределы только медико-биологических проблем. Проникновение в геронтологию социологических наук и геронтопсихологии дает возможность основательнее рассматривать такие вопросы, как качество жизни пожилых и старых людей, изменения, происходящие с возрастом не только в социальном статусе пожилого человека, но и в отношениях общества к нему, роль семьи, вопросы социально-психологической поддержки как старого человека, так и лиц, ухаживающих за ним, и т.д. Ранее эти вопросы привлекали недостаточно внимания.

Все большее внимание уделяется состоянию среды макро- и микрообитания, инфраструктуре окружения старых людей. Благодаря интеграции с другими науками в геронтологии появляются новые направления: социально-экологическое, экопсихология старения, надиндивидуальный аспект. Социально-экологическая направленность геронтологии предопределяет внимание к психологическим аспектам отношения стареющего человека к среде обитания. Область экологической психологии старения направлена на изучение проблем адаптации и компетентности, соответствия поведения стареющего человека окружающему миру жизни. Надиндивидуальный подход нацелен на осмысление возможных негативных последствий «массового» роста продолжительности жизни в условиях «угрозы кризисов», прежде всего экономических. Сторонники этого направления указывают на необходимость учета культурно-цивилизационного многообразия мира и разработки путей преодоления кризисных ситуаций с целью обеспечить выживание, в том числе пожилых и старых людей, в современной «неравновесной» социально-экологической обстановке.

Принципиальная цель геронтологии и гериатрии состоит в том, чтобы дать возможность дожить до физиологической старости, когда смерть явилась бы естественным (т.е. понятным) завершающим этапом индивидуального развития. При этом важно, чтобы сохранялись (в посильном объеме) трудоспособность, общественная и социальная активность, ощущалась потребность быть полезным. Еще на рубеже XIX-XX вв. И.И. Мечников, первым давший оценку долголетию не только с биологических, но и с социальных позиций, писал, что продление жизни должно идти рука об руку с сохранением сил и способности к труду. Эта цель определяет стратегию геронтологии как научно-практического направления – достижение активного, общественно полезного долголетия. Жить долго, сохраняя здоровье, трудоспособность и творческий потенциал – извечная мечта человечества.

Среди тактических задач в геронтологии ведущее место принадлежит борьбе с ускоренным старением. Для ее решения важно своевременное (возможно, наиболее раннее) выявление признаков такого старения и активные действия, направленные на поддержание адаптационно-регуляторных механизмов стареющего организма путем сохранения эффективности ферментных систем, иммунных процессов и контроля со стороны эндокринной и нервной систем. Оригинальный комплекс воздействий на организм с целью снижения скорости развития возрастного процесса предлагается В.И. Донцовым, В.Н. Крутько и А.А. Подколзиным (2002).

1.4. Старение и возрастная патология

Обстоятельства, провоцирующие ускоренное старение, предпосылки, способствующие развитию и влияющие на прогрессию болезней, ассоциируемых с пожилым возрастом.

Старость приприсущей ей недужности большинством геронтологов не рассматривается как болезнь. В ходе старения, тем не менее, создаются предпосылки к развитию возрастной патологии. Из этого следует, что процесс старения можно квалифицировать как закономерный переход от оптимального здоровья (для конкретного человека названный оптимум характеризуется индивидуальной вариабельностью) к состоянию с признаками старческой недужности и предпосылками к развитию определенных заболеваний, ассоциируемых со старением организма. С возрастом у одних лиц раньше, у других позже, но с неизбежностью появляются признаки начальных стадий патологических состояний, которые, будучи связанными с пожилым возрастом, далее нарастают по степени выраженности и оформляются в комплексы, отвечающие конкретным нозологическим формам или синдромам. В финале – стойкая утрата трудоспособности и летальный исход.

Предпринимаются попытки оценить влияние тех или иных жизненных обстоятельств на скорость возрастного увядания организма, т.е. на вероятность перехода старения в категорию ускоренного или замедленного. При этом предполагается, что ускоренное старение ведет к более ранней концентрации «частных» (конкретных) факторов риска преждевременного старения, а также заболеваний, свойственных пожилому возрасту и старости.

По данным Всемирной организации здравоохранения, состояние здоровья человека и фактическая продолжительность его жизни на 50% зависят от образа жизни, который он ведет, что в 2,5 раза превышает влияние наследственности и климато-географических условий и в 4-5 раз – влияние системы здравоохранения.

В качестве источника обстоятельств, способствующих ускорению старения лиц, вступивших в пожилой возраст, нередко выступает пренебрежительное (чаще неосознаваемое) их отношение к здоровому (необходимому) образу жизни. Как это ни банально признавать, речь наиболее часто идет о «патологических» («патогенных») стереотипах поведения – недостаточной физической активности, подверженности длительным и часто повторяющимся нервно-эмоциональным перенапряжениям (стрессам), нерациональном питании, вредных привычках, особенно табакокурении и злоупотреблении алкоголем.

По двум последним обстоятельствам проведены целенаправленные исследования. Согласно материалам Всемирной организации здравоохранения, многолетнее курение сокращает жизнь человека на 19-23 года. В России курит 40 млн. человек. В настоящее время курение распространяется среди детей и подростков. Около 40% смертей мужчин от инфаркта миокарда, мозгового инсульта, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также нарушений сердечного ритма и проводимости в нашей стране так или иначе связаны с курением. При ежедневном курении двух пачек сигарет в 1,7 раза повышается смертность в первую очередь от инфаркта миокарда, мозгового инсульта и рака. Вероятность развития инфаркта миокарда у курящих мужчин возрастает в 2 раза, а у курящих женщин – в 3 раза, мозгового инсульта – в 4-8 раз, субарахноидальных кровоиз-

лияний – в 3,8 раза. Легко заметить, что речь идет о патологиях, в большей степени характеризующих пожилой возраст. Исходя из приведенных данных, можно предположить, что табакокурение оказывает определенное действие общего плана, одной из составляющих которого является ускорение возрастных изменений организма. Кроме того, патоморфолога-ми показано более бурное развитие атеросклероза у курящих, особенно в возрасте моложе 65 лет. Вероятность возникновения рака, причем разных локализаций, у курящих по сравнению с некурящими существенно выше (легкие – в 4-17 раз, глотка, гортань, пищевод - в 6-11 раз, мочевой пузырь – в 3-4 раза). Конечно, это может быть обусловлено прямым воздействием канцерогенов табачного дыма. Тем не менее, известно, что курение вызывает иммунологическую недостаточность организма.

Злоупотребление алкоголем также способствует переходу старения в категорию ускоренного. Это обусловлено тем, что алкоголь вызывает в организме неблагоприятные нейро-гуморальные сдвиги. Вначале они проявляются в нарушении обмена веществ, а в последующем – в структурных изменениях органов и тканей. По оценкам экспертов, ежегодное потребление чистого этанола на душу населения в России составляет около 13,5 литра или 34 литра алкогольных напитков с крепостью 40°, а если брать в расчет население в возрасте старше 15 лет – 17 литров чистого этанола, что соответствует 42,5 литра 40° алкогольных напитков. В то же время существует аргументированное мнение, что пожилой человек, не страдающий острыми или хроническими заболеваниями, в течение недели может выпивать до, но не более 40 мл алкогольных напитков в пересчете на чистый этиловый спирт. Это примерно соответствует приему через день одного стакана пива (250 мл), одного бокала вина (125 мл) или одной рюмки водки (25 мл).

Постоянное потребление алкоголя (пьянство) приводит к тяжелой психологической и психосоматической зависимости (алкоголизму) – болезни, которая оказывает разрушительный эффект в отношении психической сферы и организма человека в целом. Злоупотребление алкоголем пожилыми людьми нередко является следствием ощущения одиночества и состояния депрессии, при которых алкоголь используется в качестве средства самолечения.

Употребление алкоголя является одной из главных причин случайных падений пожилых людей, что нередко сопровождается травмами, а в отдельных случаях и смертельным исходом. Алкоголь разрушает печень, приводя к ее ожирению (стеатозу), а затем к алкогольному гепатиту и циррозу, который в последующем осложняется печеночной недостаточностью с исходом в гепатаргию, или рак печени. Пьянство среди пожилых людей ведет к артериальной гипертензии, «безболевым» инфарктам миокарда, тяжелым аритмиям и сердечной недостаточности. Алкоголь потенцирует развитие в пожилом возрасте ос геопороза, в связи с чем относительно легко возникают компрессионные переломы позвонков и шейки бедра, зачастую приковывающие людей к постели до конца жизни. Повреждая поджелудочную железу, алкоголь ведет к рашитию панкреатита. Ею осложнение в виде паикреонекроза (это возможно и в молодом возрасте) часто приводит к смерти. Снижая иммунитет, алкоголь способствует развитию хронической обструктпвной болезни легких с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, частыми воспалениями легких с исходом в абсцедирование. Взаимодействуя с лекарственными средствами,

алкоголь является причиной многочисленных побочных эффектов фармакотерапии. Алкоголизм у пожилых нередко сопровождается ухудшением памяти, бессонницей, импотенцией, недержанием мочи и кала. Более 10% случаев старческой деменции связано с алкогольным поражением головного мозга. Развитие алкогольного делирия в пожилом и старческом возрасте сравнительно часто приводит к смертельному исходу. Как показали наблюдения А.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарёва и др. (1985, 1993), отказ от курения и прекращение злоупотребления алкоголем не только замедляет развитие атеросклероза и других хронических неэпидемических заболеваний, ассоциируемых с пожилым возрастом, но реально препятствует развитию ускоренного старения.

Перечень обстоятельств, ускоряющих возрастные изменения, пополняется хроническими заболеваниями, уходящими корнями в молодой и зрелый возраст, а также «отягощенной» (в биоонтогенетическом смысле) наследственностью. О последнем можно думать, если продолжительность жизни родителей и/или ближайших родственников была короткой.

Приведенные выше причины ускоренного старения, и прежде всего паталогические поведенческие стереотипы, провоцируют более раннее формирование таких факторов риска основных неинфекционных заболеваний пожилого и старческого возраста, как артериальная гипертензия, высокое содержание в плазме крови холестерина и липопротеидов низкой плотности, повышенный вес, ожирение. К указанным факторам присоединяются факторы риска, связанные с загрязнением окружающей среды.

Устранение перечисленных выше факторов риска (исключая «отягощенную» наследственность), по мнению экспертов ВОЗ, может улучшить самочувствие и повысить качество жизни пожилых людей, снизить среди них заболеваемость, а также дать им возможность прожить дольше в среднем на 15 лет.

Общепризнано, что физический труд способствует активному долголетию в большей степени, чем умственный, не сочетающийся с физической активностью. В стареющем организме возникает своеобразный порочный круг. С одной стороны, старение в связи с изменениями в двигательных центрах и опорно-двигательном аппарате неизбежно ведет к ограничению мышечной активности, а с другой – возникающая возрастная гипокинезия, в свою очередь, усугубляет возрастные нарушения и способствует ускоренному старению.

Малоподвижный образ жизни, недостаточная физическая активность (гиподинамия) и как одно из следствий этого избыточный вес и ожирение увеличивают риск возникновения и отягощают течение значительного числа болезней пожилых. В соответствующий перечень входят сахарный диабет, атеросклероз, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, артериальная гипертензия, остеопороз, остеоартрит (остеоартроз) коленных и тазобедренных суставов, лимфовенозная недостаточность, хронический панкреатит и др. В силу сниженного иммунитета тучный человек чаще страдает простудными заболеваниями и пневмониями. Регулярные физические нагрузки помогают снизить избыточный вес, причем этот путь нередко оказывается более рациональным и эффективным, чем ограничения в питании. У пожилых людей, систематически занимающихся физическим трудом и/или физкультурой, медленнее снижаются мышечная сила и физическая работоспособность, дольше сохраняется высокая толерантность к физической нагрузке.

Значение физической активности нельзя сводить к простому восполнению возрастного дефицита движения. Возникающие при двигательной активности рефлекторные влияния благотворно воздействуют на тканевой метаболизм и, возможно, через этот механизм – на состояние функциональных систем организма. Кроме того, есть некоторые по формальным критериям частные, но по своим результатам заслуживающие внимания обстоятельства. Являясь действенным средством профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, физическая активность уже благодаря этому удлиняет сроки творческой и активной жизни человека.

Длительные и часто повторяющиеся нервно-эмоциональные перенапряжения способствуют нарушению нейроэндокринной регуляции, приводя к функциональным, а затем и структурным изменениям в различных органах и системах в соответствии с представлениями Г. Селье (1979), что «дистресс... оставляет после себя необратимые химические рубцы». Накопление соответствующих повреждений ведет к преждевременному износу организма, т.е. к ускоренному старению. Ряд авторов рассматривают ускоренное старение как своеобразный итог всех стрессов, которым подвергается организм в течение жизни, идентифицируя в данном случае его с фазой истощения общего адаптационного синдрома.

Постоянно действующие психоэмоциональные перенапряжения, способствуя ускоренному старению, особенно работников умственного труда, являются фактором риска раннего развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, гипертонической болезни. В связи с этим осознается задача снижения психоэмоционального перенапряжения и укрепления волевых качеств пациента. В этом плане эффективны методы так называемой «релаксационной» терапии. К ним, в частности, относятся физио- и бальнеотерапия, аутотренинг, иглорефлексотерапия и др. Решению названной задачи способствуют рационализация режима труда и отдыха и опять же физическая активность.

Наряду с необходимостью поддерживать на требуемом уровне мышечную активность и блокировать повторяющиеся стрессовые ситуации свое место в предупреждении ускоренного старения принадлежит рациональному питанию. Качественно полноценная, но ограниченная по калоражу и количеству пища сдерживает возрастные изменения, а также отодвигает время проявления и снижает темп прогрессирования возрастной патологии.

Рациональное питание лиц пожилого и старческого возраста означает:

• энергетическую сбалансированность рационов питания по фактическим энергозатратам;

• антиатеросклеротическую направленность пищевых рационов;

• максимальное разнообразие питания при сбалансированности рационов по основным, прежде всего незаменимым, компонентам;

• присутствие в пищевых рационах составляющих, стимулирующих активность ферментных систем организма;

• использование в питании продуктов и блюд, отличающихся легкой «ферментной атакуе-мостью».

Известно, что снижение калорийности питания до 1700 ккал/сут. соответствует адаптационному статусу организма в старости.

Лицам пожилого и старческого возраста целесообразно в питании больше внимания уделять рыбе, кисломолочным продуктам, овощам, фруктам. Потребление жиров животного происхождения, мучных и сладких блюд, а также

копченостей следует ограничивать. В связи с тем, что в рационе большинства пожилых и старых людей преобладает однообразная пища с использованием консервированных продуктов и продуктов длительного хранения, они часто испытывают недостаток в минеральных веществах и витаминах. Витаминный дефицит и нехватка микроэлементов особенно выражены у лиц с патологией желудочно-кишечного тракта, печени, почек, при хирургических вмешательствах, длительных нервно-эмоциональных переживаниях, депрессии и старческой деменции. В этих случаях восполнение дефицита минеральных веществ и витаминов становится одной из первоочередных задач.

Из патологических состояний сердечнососудистой системы в качестве обстоятельств развития ускоренного старения следует в первую очередь назвать атеросклероз и артериальную гипертензию. Наличие хронического бронхита, пневмосклероза, эмфиземы легких, неблагоприятно сказываясь на снабжении тканей кислородом и приводя к обшей гипоксии, также способствует более быстрому развитию возрастных изменений. Ускоренное старение наблюдается при хронических болезнях желудка и печени, патологии нервной системы, опухолях различной локализации. Свой вклад вносит патология эндокринной системы. В рассматриваемом контексте внимание привлекают такие заболевания, как сахарный диабет, гипо-и гипертиреоз, ожирение.

Ряд особенностей (далеко не всегда допускающих однозначную трактовку вклада в скорость развертывания возрастного процесса) характеризует иммунологический статус стареющего организма. Наиболее заметные из них — это изменение интенсивности иммунного ответа на экзогенные антигены (иммунодефицитность), нарастание объема аутоиммунных реакций и дисиммуноглобулинемия. Хотя, как отмечалось выше, однозначная трактовка возрастных сдвигов в иммунном статусе не всегда возможна, есть основания заключить, что в целом с возрастом надежность иммунной защиты организма падает.

Аутоиммунные реакции у мужчин достигают пика между 6-м и 7-м десятилетием жизни, у женщин – на десятилетие позже. Аутоиммунные реакции при старении обнаружены к эритроцитам, лимфоцитам, клеткам слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, сердца, печени, надпочечников, нервным клеткам. В возрасте старше 80 лет умирают от сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований в течение ближайших 2 лет после постановки диагноза в 2-3 раза чаше лица, имеющие антитела к тканевым антигенам. Особенно уязвимы люди, у кого антитела обнаруживаются к нескольким тканям одновременно. Прогностически неблагоприятным представляется снижение уровня иммуноглобулинов IgG и IgA.

С иммунной дисфункцией в старости связывают не только повышение восприимчивости к инфекциям, поседение волос и выпадение зубов, но и склонность к злокачественным новообразованиям, сосудистым поражениям, диабету, амилоидозу и дегенеративным изменениям центральной нервной системы. Свое внимание привлекают аутоиммунные поражения интимы сосудов при атеросклерозе, что сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки и отложением в ней липидов. При этом обнаруживается высокий уровень аутоантител. Аутоиммунными реакциями против клеток поджелудочной железы объясняется диабет в старческом возрасте. Альцгеймеровская дегенерация и паркин-

сонизм сопровождаются высокими титрами аутоантител к тканям мозга.

Одним из проявлений дисиммуноглобули-немии является амилоидоз, обнаруживаемый в возрасте старше 80 лет практически у каждого. У лиц с признаками ускоренного старения амилоидоз обнаруживается раньше.

Нарастание с возрастом онкологической патологии объяснялось в историческом плане по-разному: увеличением сроков экспозиции клеток действию канцерогенных факторов, снижением функции иммунного надзора. Эти объяснения сохраняют свое значение и сейчас. Но то, на чем концентрируется внимание исследователей и клиницистов в последнее время, – зто зависящие от времени (возраста) изменения генома соматических клеток, следствием чего являются нарушения нормального хода клеточного цикла, в частности разбалансировка режимов пролиферации, запрограммированной гибели (апоптоз) и дифференцировки клеток.

Среди клеточных факторов ускоренного старения называют также снижение эффективности антиоксидантных систем и активности микросомалыюго окисления.

Гиперхолестеринемия является одним из признанных факторов развития атеросклероза, активное прогрессирование которого, как правило, сопряжено с признаками ускоренного старения. Если для здорового человека уровень общего холестерина должен быть менее 5 ммоль/л, атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 3 ммоль/л, триглицеридов менее 1,7 ммоль/л, а антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) более 1 ммоль/л для мужчин и более 1,2 ммоль/л для женщин, то с возрастом эти показатели липидного обмена чаше всего ухудшаются. Так, распространенность гипер-холестеринемии, составляющей 7% у мужчин в возрасте 50-59 лет, в возрасте 60-69 лет достигает 10,5%, а среди женщин этих же возрастных групп растет с 22 до 27%. У каждого 4-го пациента в возрасте 60-69 лет гиперхолестеринемия сопровождается возникновением тех или иных форм ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда и др.).

Не меньшего внимания заслуживает ситуация с артериальной гипертензией – основной причиной мозговых инсультов, дисциркуля-торной энцефалопатии, инфаркта миокарда и почечной недостаточности, а также гипертонической ретинопатии. Согласно данным эпидемиологических исследований, артериальной гипертензией страдают не менее трети населения. Из них большая часть – лица пожилого возраста.

Одной из трудно решаемых задач, с которой сталкивается врач при лечении пожилого больного с артериальной гипертензией, является нежелание самого пациента регулярно измерять АД и активно лечиться. В немалой степени это определяется тем, что до появления жизнеопасных осложнений артериальная гипертензия, даже высокая, в течение длительного времени субъективно может не ощущаться. В итоге пациент не обращается к врачу, а при «случайном» обнаружении у него повышенного АД считает излишним регулярные посещения врача и испытывает боязнь оказаться в зависимости от необходимости постоянного приема лекарственных средств. Ситуация для пациента и врача нередко осложняется тем, что к пожилому возрасту пациент нередко «приобретает» несколько факторов риска (в частности, арте риаль-

ная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, гиподинамия), что способствует как возникновению, так и «упорному» течению и быстрому прогрессированию заболеваний сердца и сосудов.

Изучая влияние спектра факторов риска на заболеваемость и смертность, эксперты Всемирной организации здравоохранения пришли к выводу, что среди умерших в России в 2002 г. (2 млн 406 тыс. человек) на долю таких факторов риска, как высокое артериальное давление, гиперхолестеринемия, табакокурение и чрезмерное потребление алкоголя приходится 87,5% всех смертей.

По влиянию факторов риска на количество лет жизни с утратой трудоспособности, а таковых в России в 2002 г. было 39,41 млн лет, ситуация складывалась следующим образом. На счет признанных факторов риска отнесено 58,5% от общего количества лет жизни с утратой трудоспособности. Наибольшее значение здесь имеет злоупотребление алкоголем (16,5%). Далее следуют артериальная гипертензия – 16,3%, курение – 13,4%, гиперхолестеринемия – 12,3%, ожирение – 8,5%, редкое употребление фруктов и овощей – 7,0%. гиподинамия – 7,0%, а также наркотики (2,2%) и свинец (1,1%).

Статистические данные, приведенные выше, не дают оснований к бесспорному разграничению путей, по которым то или иное жизненное обстоятельство, тот или иной конкретный («частный») фактор риска оказывают влияние на состояние здоровья (степень недужности) и патологические проявления у стареющих лиц. Тем не менее нет оснований сомневаться в том. что будь это обстоятельства, переводящие возрастной процесс в формат ускоренного старения, или же конкретные факторы риска развития определенной возрастной патологии, на фоне действия первых вторые «приобретают» режим «наибольшего благоприятствования».

1.5. Заболеваемость, инвалидность и смертность среди пожилых людей

Заболеваемость пожилых

Состояние здоровья лиц пожилого и старческого возраста характеризуют:

1) прогрессивно увеличивающаяся с возрастом подверженность заболеваниям – тем или иным. Согласно материалам Всемирной Ассамблеи ООН по проблемам старения (1982), у 80-86% лиц соответствующего возраста имеются хронические заболевания, снижающие физическую и социальную активность. Среди них выделяются заболевания сердечно-сосудистой системы, болезни органов дыхания и пищеварения, хронические заболевания суставов, органов зрения и слуха, диабет, болезни центральной нервной системы и онкологические заболевания;

2) наличие одновременно нескольких хронически протекающих заболевании (полиморбидность):

3) сочетанное влияние на состояние организма патологических и возрастных изменений, что ведет к «атипичное™» клинических проявлений болезней;

4) снижение эффективности функциональных и адаптационных механизмов, что обусловливает преимущественно хронический характер течения заболеваний;

5) постепенно развивающаяся потеря способности к самообслуживанию, причинами чего чаще всего являются заболевания опорно-двигательного аппарата, болезни сердечно-сосудистой и нервной систем, органов зре-

ния и слуха, диабет;

6) прогрессирующие в комплексе со старческой недужностью и болезнями старости, декомпенсация, истощение и срыв приспособительно-компенсаторных механизмов гомеостаза.

Общая заболеваемость населения России растет. Она увеличилась с 158,3 млн случаев в 1990 г. до 207,8 млн случаев в 2005 г.. т.е. на 31%. Заболеваемость лиц в возрасте 60 лет и старше в 1,5-2 раза выше, чем лиц среднего возраста. Как это и следовало ожидать, заболеваемость пожилых россиян характеризуется полиморбидностью. когда каждый из пациентов имеет 3~5. а нередко и большее число болезней. При этом количество случаев ыболеваний. приводящих к высокой смертности пожилых (болезни системы кровообращения и новообразования), увеличилось с 1990 но 2005 г. соответственно на 96% и 601%. Частота болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, приводящих к высокому проценту инва-лидизации пожилых, возросла на 89%.

Если иметь в виду структуру заболеваемости в России в 2005 г. обращает внимание, что, наряду с большой долей болезней органов дыхания — 24.2% (у пожилых в основном простудные заболевания, старческая эмфизема, бронхиты и пневмонии), велик процент болезней системы кровообращения – 13,3%. Болезнями системы кровообращения страдают около 20% населения страны (19,4 тыс. на 100 тыс. населения). У пожилых они связаны с высоким и плохо контролируемым уровнем артериального давления (артериальная гипертензия), быстрым прогрессированием атеросклероза из-за распространенности нездорового образа жизни (злоупотребление алкоголем, курение, переедание, гиподинамия и другие факторы риска). Наиболее частыми осложнениями атеросклероза и артериальной гипертензии у пожилых являются инфаркт миокарда, мозговой инсульт и сердечная недостаточность.

Доля болезней органов пищеварения составляет 7,7% всей заболеваемости, что в немалой степени связано с неполноценным нерациональным питанием пожилых. Высокий процент болезней костио-мышечной системы (7,5%) обусловлен распространенностью среди пожилых остеопороза и остеоартроза (остеоартрита), главным образом коленных и тазобедренных суставов, а также ревматоидного артрита и других заболеваний органов движения. Те или иные клинические проявления инволютив-но-дегенеративных изменений суставов, позвоночника, околосуставных тканей и мышц наблюдаются более чем у половины пожилых людей. У 50-60%; женщин в возрасте старше 65 лет наблюдаются начальные признаки разрежения костной ткани (остеопороз). Главными причинами остеопороза являются: снижение секреции гормонов у женщин в течение 5-7 лет менопаузы (постменопаузальный остеопороз), а в более старшем возрасте – дефицит кальция в рационе, нарушение его всасывания в кишечнике и недостаточность витамина D (сенильный остеопороз). Из-за вызванных остеопорозом компрессионных переломов позвонков или переломов шейки бедренной кости старые люди оказываются прикованными к постели, теряют способность к самообслуживанию, появляется необходимость в постороннем уходе и повседневной зависимости от окружающих лиц. После перелома шейки бедренной кости каждый пятый больной умирает в течение 6 месяцев.

Из болезней глаз, составляющих в структуре заболеваемости 7,1%, в гериатрической практике, помимо возрастной дальнозоркости, наиболее ча-

сто встречаются старческая катаракта, глаукома, диабетическая ретинопатия и другие дегенеративно-дистрофические изменения, которые сопровождаются не только ухудшением зрения, но могут приводить к слепоте.

Среди болезней мочеполовой системы (6,8%) наиболее распространен среди пожилых хронический пиелонефрит, нередко осложняющийся восходящей пиелоинфекцией у декомпенси-рованных больных после инсульта, а также у лиц, перенесших обширные операции или множественные травмы, длительное время прикованных к постели. У пожилых мужчин выявляются доброкачественная гиперплазия и рак предстательной железы, а у пожилых женщин – опухолевые заболевания гинекологической сферы и недержание мочи. В старости, особенно у больных с хронической инфекционной патологией, возникает амилоидоз почек, который при жизни распознается не часто.

Наряду с травмами и отравлениями, составляющими 6,3% всей заболеваемости, особое место отводится хроническому алкоголизму, который достаточно распространен, особенно среди одиноких пожилых мужчин. Для пожилых и старых людей важна профилактика падений и связанных с ними травм.

Болезни кожи в структуре заболеваемости составляют 4,3%. Для пожилых и старых людей более часты опухолевые заболевания кожи, которые обычно выявляются визуально, что диктует необходимость тщательного осмотра кожных покровов как самим пациентом, так и лечащим врачом.

Инфекционные болезни в структуре заболеваемости составляют 3,7%. С целью снижения инфекционной заболеваемости все активнее используется вакцинация. В частности, график профилактических прививок для взрослых предполагает вакцинацию против гриппа (в возрасте старше 65 лет, при наличии хронических заболеваний ежегодно), против пневмококка, вызывающего пневмонию (однократно в возрасте старше 65 лет), против вируса гепатита В (в любом возрасте, если вакцинация не про водилась в детстве), против столбняка и дифтерии (каждые Шлет).

Особое значение в гериатрической практике имеют психические расстройства и расстройства поведения (депрессия, тревога, пресенильная и сенильная деменция), доля которых в структуре заболеваемости 3,7%.

Среди болезней нервной системы, составляющих 3,4% всей заболеваемости, у пожилых больных чаще, чем в молодом и зрелом возрасте, развиваются мозговые инсульты, дис-циркуляторная энцефалопатия, паркинсонизм, неврологические проявления остеопороза и остеохондроза позвоночника.

Сложной и не нашедшей до сих пор решения проблемой стариков остается болезнь Альцгеймера. Более чем в 60% случаев она становится причиной деменции (старческого слабоумия), проявляющейся в утрате ясности мышления и мыслительных способностей. Чем старше человек, тем выше риск деменции. Улиц в возрасте 65 лет она диагностируется в 5%, после 80 лет – в 20% случаев. В начальных стадиях болезни «путается» память (человек не может вспомнить события, происходившие недавно, но помнит события детства и молодости). Это, в отличие от «старческой забывчивости», сопровождается снижением интеллекта, невозможностью сосредоточить внимание и выполнить запланированное дело. Постепенно человек, страдающий болезнью Альцгеймера, утрачивает ориентацию в окружающем. Он перестает понимать, где он находится, не узнает родных и близких, теряет способность к самооб-

служиванию. Появляется угрюмость, раздражительность и агрессивность, нарушается психика настолько, что пациент приобретает способность причинить вред себе и окружающим. Уход за человеком, страдающим деменцией, иногда продолжающейся годами (до 8-10 лет), является необходимым условием поддержания его жизни, что тяжелым бременем ложится на родных и близких больного. Помимо болезни Альцгеймера, старческая деменция может развиться из-за атеросклероза сосудов головного мозга (сосудистая деменция), при хроническом алкоголизме (алкогольная деменция), а также после перенесенных тяжелых заболеваний, например сифилиса.

Среди болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ, на долю которых в структуре заболеваемости приходится 3,3%. для пожилых наиболее характерны сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, опухоли щитовидной железы, а также старческий амилоидоз.

Помимо склонности пожилых к ожирению могут наблюдаться признаки белково-энергетической недостаточности, проявляющейся в похудании вплоть до кахексии. Потеря массы тела в старости связана с инволютивно-дистрофическими процессами, прогрессированием длительно существующей «изнуряющей» патологии (хронические очаги гнойной инфекции, злокачественные новообразования, тяжелая депрессия, далеко зашедшие стадии печеночной, почечной или сердечной недостаточности), а также с недостаточным количеством или неполноценностью потребляемой пищи, отсутствием зубов или нарушениями жевательного аппарата. Тем не менее, согласно мнению патологов, отличить изменения, наблюдаемые в старости и пресенильном периоде от тех, которые регистрируются, например при инфекционном, раневом, голодном, раковом истощении, невозможно. Возрастные изменения в указанном плане, видимо, неспецифичны.

Из болезней уха и сосцевидного отростка (2,5% в структуре заболеваемости) особенный интерес для гериатрической практики представляет старческая тугоухость, развивающаяся из-за инволютивно-дегенеративных изменений акустического аппарата.

Злокачественные новообразования составляют 2,4% всей заболеваемости населения. Столь малый процент первичной выявляемое ги злокачественных новообразований (14-е место в структуре заболеваемости), которые в то же время являются третьей по частоте причиной смерти людей в России, в значительной мере объясняется тем, что в 30-40% случаев опухоли обнаруживаются на поздних стадиях.

Своевременная (возможно более ранняя) диагностика злокачественных опухолей и борьба с факторами риска их возникновения составляют стратегию современной онкологии. Избавление от факторов риска, вовремя начатая и адекватно проводимая терапия предраковых состояний позволяют в большинстве случаев избежать запущенных случаев онкопатологии. Особое значение это имеет в гериатрической практике, так как вероятность заболеть раком в возрасте 60 лет в 10 раз выше, чем в 40 лет, и *к* 50 раз выше, чем в 20 лет. Помимо пожилого возраста к основным факторам онкологического риска относятся:

• курение, многократно повышающее вероятность рака легкого, гортани, пищевода;

• злоупотребление алкоголем, которое может привести к раку печени и пищевода;

• воздействие канцерогенных веществ и радиоактивного излучения.

Возникновение злокачественных новообразований чаще наблюдается у лиц с «отягощенной» наследственностью (особенно если родители или близкие родственники страдали онкологическим заболеванием). Появлению злокачественных опухолей способствуют вирусы гепатитов В и С, способные привести к раку печени. *Helieobacter pylori,* вызывающая гастрит и язвенную болезнь, увеличивает риск рака желудка. Вирус папилломы человека, передающийся половым путем, увеличивает риск возникновения рака шейки матки.

Вовремя обнаружить злокачественную опухоль позволяет строгое следование перечню диагностических мероприятий, предусмотренных программами раннего выявления злокачественных новообразований. Так, у лиц в возрасте 50 лет и старше раннее выявление:

• рака легких предполагает рентгенографию (флюорографию) грудной клетки 1 раз в 2 года;

• рака молочной железы – ежемесячное самостоятельное обследование женщиной молочной железы для выявления уплотнений, ежегодное проведение маммографии и ультразвукового исследования молочных желез 1 раз в 2 юла;

• рака кишечника (колоректального рака) – ежегодное исследование кала на скрытую кровь, пальцевое исследование прямой кишки и сигмоскопия – I раз в 5 лет, колоноскопия – 1 раз в 10 лет:

• рака предстательной железы – пальцевое исследование простаты, проводимое ежегодно, исследование концентрации простатоспеци-фического антигена в крови – ежегодно;

• рака шейки матки – консультации гинеколога и мазок на онкоцитологию, проводимые ежегодно.

Выявленные на ранних стадиях опухоли молочных желез, шейки матки, эндометрия и меланомы излечимы. К предотвратимым заболеваниям относятся злокачественные опухоли легких, гортани, желудочно-кишечного тракта и печени.

На долю прочих болезней приходится 3,8% всей заболеваемости. У пациентов пожилого и старческого возраста наиболее часто выявляется патология зубов и пародонта.

Инвалидность и прогнозы по инвалидизирующей заболеваемости пожилых

Растущий уровень заболеваемости, склонность большинства хронических неинфекционных заболеваний к прогрессированию и декомпенсации, приводящих к снижению трудоспособности и утрате возможности самообслуживания, сопровождаются высокой инвалидизацией населения преклонного возраста. Численность лиц, впервые признаваемых инвалидами, ежегодно увеличивается примерно на 550 тыс. человек. Всего в России насчитывается более 11,5 млн инвалидов, большая часть из которых – лица пожилого возраста.

Во многих развитых странах, так же как и в России, растет число лиц, утративших трудоспособность и способность к самообслуживанию, нуждающихся в посторонней помощи. Все большую остроту приобретает проблема изучения долгосрочных тенденций инвалидизации населения, которые могли бы быть положены в основу прогноза состояния здоровья пожилых людей на будущее.

Согласно одной из тенденций, достаточно пессимистической, наблюдаемое в большинстве развитых стран снижение смертности в старших возрастах приводит к увеличению продолжительности жизни, которая, однако, все более и более сопровождается недужностью и болезнями, обременяющими старость, и инвалидизацией населения. При этом увеличение продолжительности жизни людей сопряжено с ростом таких инвалидизирующих заболеваний, как потеря зрения и слуха, обездвиживающие человека артрозы, болезни Альцгеймера и Паркинсона, старческая деменция.

Обсуждается другая точка зрения, более оптимистичная. Суть ее состоит в том, что изменение образа жизни в сторону все более здорового с исключением или, по крайней мере, со сдерживанием факторов риска ускоренною старения и болезней, свойственных старости, а также раннее выявление и эффективное лечение этих заболеваний снизят риск смертности, кроме того, уменьшат частоту и замедлят прогрессирование болезней старости, оттеснив их на более поздний возраст. Предполагается, что в этом варианте увеличение продолжительности жизни будет сопровождаться уменьшением промежутка времени, проводимого старыми людьми в состоянии болезни и/или беспомощности.

Не исключается третья возможность. Это гипотетически декларируемое так называемое состояние «динамического равновесия». Его суть сводится к тому, что, хотя число лет, проживаемых человеком при наличии инвалидизирующих болезней, увеличивается, одновременно с этим возрастает продолжительность жизни с минимально клинически выраженным, т.е. более легким проявлением, заболеванием.

К сожалению, анализ тенденций предстоящей продолжительности жизни и продолжительности жизни без реальной инвалидизации за период с 1960 по 1990 г. склоняет исследователей в сторону пессимистического прогноза. Речь реально идет об «экспансии заболеваний», протекающих с инвалидностью.

Тем не менее возможность реализации в будущем ситуации «динамического равновесия» сохраняется, особенно исходя из данных тех исследований, в которых оценивалась длительность жизни с наименее выраженным течением заболеваний и степенью инвалидизации. При этом надежды возлагаются на своевременное прогнозирование наступления инвалидизации. В связи с этим высказывается надежда, что своевременное выявление и активная профилактика указанных нарушений может замедлить наступление и уменьшить выраженность инвалидизации.

Смертность

В соответствии с данными Росстата 2006 г. (статистический бюллетень «Естественное движение населения РФ за 2005 т.»), коэффициент смертности населения по сравнению с 1990 г. возрос почти в 1,5 раза. Если в 1990 г. он составлял II.2 на I000 населения, то в течение последних четырех лет коэффициент смертности колебался от 16,0 до 16.4 на 1000 населения. Это в 1.7 раза выше коэффициента смертности населения стран Евросоюза, в 1.9 раза выше, чем в США и в 2,1 раза выше, чем в Канаде. Столь неблагоприятная демографическая тенденция в России связана прежде всего со сверхсмертностью мужского населения, причем в трудоспособном возрасте.

Смертность населения России, основными причинами которой являются неинфекционные заболевания, за последние годы увеличивалась по всем

основным классам. Так, из 2 млн 303 тыс. умерших за 2005 г. 1 млн 202 тыс. человек умерло от болезней системы кровообращения, составив 56.1 % от общей смертности. В течение многих лет болезни системы кровообращения занимают первое место среди причин смерти у лип пожилого и старческого возраста. Из них на долю пшемической болезни сердца, в том числе инфаркта миокарда, приходится 21.2% смертности.

На основании статистических данных, приводимых различными авторами, можно видеть, что около 30% пожилых людей, у которых возник инфаркт миокарда, умирает. Причем половина из них – в течение первого часа, а еще примерно 10% – в течение первого года после инфаркта.

На долю болезней сосудов головного мозга, в том числе инсульта, приходится 20,2%. Столь высокий процент смертности от сосудистой патологии головного мозга объясняется тем, что только при инсульте в течение первого месяца от начала заболевания умирает 28% заболевших, среди которых большую часть составляют лица пожилого возраста. 8,7% смертности от болезней системы кровообращения составляют случаи смерти от сердечной недостаточности, пороков сердца, кардиомиопатий, миокардитов, инфекционного эндокардита, осложнений артериальной гипертензии, разрыва аневризмы аорты, фатальных нарушений ритма и проводимости, тромбозов и эмболии, внезапной сердечной смерти и других заболеваний, наиболее распространенных среди лиц пожилого и старческого возраста.

Второе место занимают так называемые внешние причины смертности, от которых в 2005 г. погибло 305 тыс. человек, что составило 13,2% общей смертности. Это, прежде всего травмы, отравления и, кроме того, несчастные случаи, убийства и самоубийства.

Каждый год па дорогах страны гибнет около 40 тыс. человек и ешс около 300 тыс. получают тяжелые травмы, становясь инвалидами. Для пожилого человека дорога со всевозрастающим потоком автомашин представляет особую опасность ввиду возрастного ухудшения зрения и слуха, а также из-за ослабления внимания и замедленности реакций.

Среди причин отравлений, приводящих к смерти, первое место занимает алкоголь. В 2005 г. от отравлений алкоголем и его суррогатами в стране умерло почти 36 тыс. человек. Еще 42 тыс. человек погибли от травм и несчастных случаев. Большая часть последних также связана со злоупотреблением алкоголем.

Третье место среди основных причин смерти занимают злокачественные новообразования, от которых в 2005 г. погибло 287 тыс. человек, что составило 12.4% обшей смертности. Наиболее часто люди умирают от рака легкого, желудка, молочной железы, трахеи. То, что средний «возраст смерти» от рака составляет 62 года, подчеркивает значимость онкологической проблемы для пожилых.

Четвертое место среди основных причин смерти занимают болезни органов дыхания, от которых в 2005 г. погибло 94 тыс. человек, что составило 4.1% общей смертности. Особое значение придается пневмонии, которая, нередко осложняя течение других заболеваний (инсульт, сердечная недостаточность, опухоли, тяжелые травмы, обширные операции, хронический алкоголизм и т.п.), до сих пор остается одной из частых непосредственных причин смерти старого человека.

Пятое место занимают болезни органов пищеварения, от которых в 2005 г. умерло 92 тыс. человек, что составило 4% общей смертности. Цирроз печени и панкреатит, осложнившийся панкреонекрозом. нередко являются причиной смерти пожилых, злоупотребляющих на протяжении многих лет алкоголем.

Из инфекционных и паразитарных заболеваний, составивших 1,7% общей смертности, особое внимание обращает на себя туберкулез, на который приходится 1,4% смертности. Важно подчеркнуть распространенность «старого» и «старческого» туберкулеза в гериатрической практике.

Из прочих болезней, составивших 8,5% общей смертности, следует указать на сахарный диабет, осложненные формы которого весьма распространены среди лиц пожилого возраста.

1.6. Медицинская и медико-социальная помощь лицам старших возрастных групп

Характер и объем медико-социальной помощи престарелым определены программой, принятой Всемирной Ассамблеей ООН по проблемам старения (1982) и утвержденной 37-й Генеральной сессией ООН. Забота о пожилых людях должна выходить за пределы того, что связано непосредственно с болезнями. Она предполагает обеспечение их общего благосостояния, принимая во внимание весь комплекс физических, психических и социальных факторов. Усилия здравоохранения должны быть направлены на то, чтобы позволить стареющим вести адекватный (возможно, независимый) образ жизни в семье и обществе как можно дольше, вместо того чтобы быть исключенными из реальной жизни и общества. Следует исходить из того, что отношение к пожилым людям является одним из критериев социального благополучия.

При организации лечебно-профилактической помоши лицам пожилого и старческого возраста должно уделяться внимание совершенствованию внебольничных форм лечения, т.е. усилению гериатрической направленности прежде всего поликлинических услуг. Это вызвано двумя причинами. Первая – реально существующая потребность в амбулаторно-поликлинической помощи этим пациентам, вторая – стремление большинства пожилых пациентов лечиться вместе с родными, близкими, друзьями, не изменяя условий пребывания в домашней обстановке.

В связи с этим действительно встает вопрос о необходимости повышения эффективности амбулаторной помощи, в частности, путем использования такой формы, как «стационар на дому» с посещением врача, проведением лечебно-диагностических процедур в сочетании с расширением двигательного режима и лечебной физкультурой. Особое значение развертывание «стационара на дому» приобретает для больных хроническими заболеваниями, которые не могут посещать поликлинику. От уровня организации наблюдения за ними, прежде всего со стороны участкового терапевта во многом зависит их состояние здоровья, частота обострений, а также потребность в оказании неотложной помощи и экстренной госпитализации.

Из наблюдаемых на дому следует выделить группу пациентов повышенного риска в отношении состояния здоровья и летальных исходов. Помимо находящихся в соматически тяжелом состоянии к ним следует отнести

лиц в возрасте старше 80 лет, живущих в одиночестве, только что выписанных из стационара, недавно сменивших место жительства.

При ведении больных на дому необходимо оказание социально-бытовой помощи и помощи в выполнении элементов личной гигиены. В решении этих вопросов могут активно участвовать так называемые социальные сестры. Эта новая категория медико-социальных работников уже получила признание в ряде стран. При отсутствии социальных сестер данные вопросы в значительной мере должна брать на себя участковая медицинская сестра.

Главной фигурой в ведении гериатрических больных сейчас является участковый врач-терапевт, в ближайшем будущем – врач общей практики (семейный врач). С увеличением возраста пациента роль этих участников, объем работы как по помощи на дому, так и на приеме в поликлинике возрастает. Помимо проведения тщательного расспроса, осмотра и анализа клинических данных ими осуществляется «психологическая разгрузка» пациента. Последнее достигается в ходе доверительной беседы, когда пациент сообщает врачу не только сугубо медицинские, но и социально-бытовые аспекты своей жизни. Участковый врач-терапевт и врач общей практики должны обладать достаточным кругозором в различных областях патологии со стороны внутренних органов, быть хорошо ориентированными в вопросах неврологии, кардиологии, артрологии, эндокринологии, онкологии и ангиологии. Они должны владеть навыками физикального обследования пациента пожилого и старческого возраста, знать и уметь применять на практике арсенал немедикаментозных средств, в том числе средств борьбы с ускоренным старением.

Повышение уровня знаний и профессионализма врачей в вопросах геронтологии и гериатрии способствовало создание Геронтологического общества, получившего статус учреждения при Российской академии наук и которое в 1997 г. было принято в Международную ассоциацию геронтологии (МАГ). Признанием достижений российской геронтологии стало решение Европейского отделения МАГ, поручившего Геронтологическому обществу провести II Европейский конгресс по биогеронтологии (2000 г.) и VI Европейский конгресс геронтологов и гериатров (2007 г.) в Санкт-Петербурге.

Обязательной чертой врача должно быть чуткое, ободряющее отношение к пациентам. Это требование относится не только к участковым терапевтам, но и к врачам других специальностей, в первую очередь кардиологам, невропатологам, хирургам, офтальмологам, к которым гериатрические больные обращаются наиболее часто.

При выработке оптимального варианта организации стационарного лечения следует учитывать сложные изменения нервно-психического статуса пациентов. В связи с прогрессирующим склерозом сосудов головного мозга, артериальной гипертензией, эмфиземой легких и пневмосклерозом, нарушением углеводного обмена и снижением функции эндокринных желез у большинства таких пациентов развивается тканевая и мозговая гипоксия, приводящая к изменениям их поведения. Так, у значительного числа этих пациентов при госпитализации, осуществляемой даже при благоприятных условиях, появляется безотчетное чувство напряженности и даже страха, чаще всего вызванное опасением усиления своей зависимости от посторонних лиц, уве-

личением степени изоляции от родных и близких, а также опасением выявления неизлечимого заболевания и возможностью летального исхода. В связи с этим целесообразным представляется выделение палат или коек для гериатрических больных внутри общетерапевтических отделений стационара, в которых находятся и выздоравливающие больные более молодого возраста. При этом усилия врачей и среднего медицинского персонала должны быть направлены на поведенческие особенности пациентов старческого возраста. Знание этих особенностей помогло бы медицинским работникам активно формировать отношение больного к своему состоянию с оптимистических позиций, особенно чувство «удовлетворенности жизнью», необходимого для улучшения физического и психического здоровья. Серьезность данного аспекта обязывает уделять внимание вопросам психотерапии при оказании медицинской помощи пациентам как в стационаре, так и на дому.

Особенностью санаторно-курортного лечения лиц гериатрического возраста, находящихся в состоянии компенсации и способных к самообслуживанию, является его проведение в условиях привычной для большинства россиян средней климатической полосы России. При этом, как правило, должны быть исключены большие объемы физических нагрузок, тренирующие режимы ходьбы или плавания, нагрузочные физиотерапевтические или бальнеологические процедуры, прямые солнечные инсоляции. Непременным условием успешного лечения должно быть обеспечение функционального контроля за изменением состояния пациента в процессе его пребывания в санатории.

Таким образом, каждый из этапов медицинского обслуживания лиц пожилого и старческого возраста (амбулаторно-поликлинический, стационарный, санаторный) имеет свои особенности, которые следует учитывать.

Одной из важнейших особенностей медико-социальной помощи пожилым является необходимость оказания им различных видов паллиативной помощи.

Паллиативная помощь, по определению Всемирной организации здравоохранения (Geneva, World Health Organization, 2002), предполагает «... подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов и членов их семей, столкнувшихся с проблемой смертельного заболевания, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению и точной оценке возникающих проблем и проведению адекватных лечебных вмешательств (при болевом синдроме и других расстройствах жизнедеятельности), а также оказанию психосоциальной и моральной поддержки».

В изданиях «Паллиативная помощь – убедительные факты» и «Совершенствование паллиативной помощи пожилым людям», выпущенных Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения, подчеркивается, что разработка и внедрение инновационных программ помощи пожилым направлены прежде всего на «облегчение страданий больного стареющего человека, сохранение его человеческого достоинства, выявление его нужд и поддержку качества жизни в ее финальном периоде». Паллиативная помощь зиждется на «уважении неповторимых индивидуальных особенностей каждого человека с его уникальной историей, взаимоотношениями и культурой», что проявляется в предоставлении адекватной медико-социаль-

ной помощи «с использованием достижений последних десятилетий, чтобы дать людям лучшие шансы на полноценную жизнь».

Кроме того, паллиативная помощь включает в себя оказание поддержки семье и близким больного. Система поддержки родственников и близких больного призвана помочь им справляться с трагической ситуацией утраты близкого человека, что может требовать оказания им психологической помощи и после смерти пациента.

Таким образом, основными задачами паллиативной помощи, реализуемой в условиях гериатрической практики, является «контроль» над проявлениями болезней и старческого страдания, определение потребностей пациентов и их близких в поддержке и помощи, а также проведение «адекватных действий, призванных помочь адаптироваться и справиться с тяжелой ситуацией».

Паллиативная помощь направлена, прежде всего, на ослабление боли и других мучительных симптомов и расстройств, наблюдаемых в течение последнего года жизни, паллиативная помощь может оказать позитивное влияние, как на замедление старческого одряхления организма, так и на течение заболеваний, связанных со старением. В связи с этим представляется целесообразным возможно раннее использование принципов паллиативной помощи наряду с другими видами лечения (например, химиотерапией или лучевой терапии) по мере возникновения потребностей, еще до того, как клинические проявления старческой недужности и осложнений заболеваний, приносящих страдания, станут неконтролируемыми. Соблюдение этих принципов требует полноценного проведения диагностических мероприятий, что дает возможность своевременно проводить коррекцию недугов старости и лечение осложнений заболеваний, возникающих в старости. Кроме того, психологическая и моральная поддержка помогает тяжело больному человеку сохранить жизнь в максимально возможной степени активности до последнего дня. Паллиативная помощь утверждает ценность жизни и укрепляет способность умирающего человека относиться к смерти как к естественному явлению.

Эксперты Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения, опираясь на опыт стран Европы и Северной Америки, выделяют ряд практически значимых научно-методических аспектов паллиативной помощи. Важнейшими из них, применительно к клинической гериатрии, являются: наиболее полная оценка состояния здоровья и определение потребностей пожилых людей на завершающем этапе жизни; использование различных форм организации паллиативной помощи пожилым; удовлетворение потребностей старого больного человека в зависимости от особенностей заболевания; обсуждение вопросов, связанных со смертью.

В преклонном возрасте люди чаще всего умирают от хронических болезней, характеризующихся разнообразием соматических и психических расстройств, нередко несущих с собой целый комплекс психологических и социальных проблем.

Паллиативная помощь, исчисляющая свое начало с 60-х годов прошлого столетия, традиционно была ориентирована, прежде всего, на оказание

помощи больным, умирающим от онкологических заболеваний и на поддержку их близких. Однако растущие нужды пожилых людей, страдающих другими тяжелыми хроническими заболеваниями, а также данные в пользу эффективности паллиативных мер поддержки, свидетельствуют о необходимости применения этого вида помощи более широкому контингенту лиц. Вопрос о потребностях пожилых людей в паллиативной помощи мало изучен. Ясно лишь, что старые люди, страдающие неизлечимыми заболеваниями, имеют особые нужды, существенно отличающиеся от таковых у больных молодого и среднего возраста. На завершающем этапе жизни у пожилых основными причинами смерти по прогнозам ВОЗ на 2002 г, будут ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, хроническая обструктивная болезнь легких, инфекционные заболевания, в частности респираторные инфекции, злокачественные новообразования, и в первую очередь рак легких, а также деменция. печеночная и почечная недостаточность в финальных стадиях прогрессирования.

Вследствие полиморбидности у хронических больных пожилого возраста на завершающем этапе жизни чаще возникают сочетанные расстройства здоровья различной степени тяжести. Несмотря на специфику симптоматики отдельных болезней, многие клинические проявления и функциональные расстройства, характерные для последних лет жизни старого больного человека, практически одинаковы при различных заболеваниях в их терминальной стадии. При этом кумулятивный эффект нескольких заболеваний, как правило, значительно превышает выраженность функциональных расстройств, вызванных тем или иным отдельным заболеванием. Следствием этого оказываются более выраженные нарушения состояния больных, а, следовательно, и большая потребность их в паллиативной помощи.

Расстройства, вызванные острым заболеванием у пожилых, обычно развиваются на фоне хронических болезней, старческих недугов и психических нарушений, что к тому же нередко сочетается с материальными трудностями, социальной изоляцией и одиночеством.

Кроме того, пожилые люди подвержены более высокому риску развития побочных эффектов лекарственных средств и ятрогенных воздействий.

Все это определяет комплексный характер нарушений здоровья и расстройств функций организма старого больного человека. Повышается вероятность развития синдрома полиорганной недостаточности, при котором оказание паллиативной помощи больным становится просто необходимым.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что с возрастом резко повышается выраженность таких расстройств, как дезориентация, нарушения мочеиспускания, задержка стула, нарушения зрения и слуха, головокружения и др.

Поскольку число пожилых людей становится все больше, а по мере старения риск развития необратимых хронических болезней растет, то и потребность в уходе и оказании паллиативной помощи на завершающем этапе жизни стареющего человека неминуемо увеличивается. В связи с тем, что характер течения большинства хронических заболеваний в пожилом возрасте

плохо поддается прогнозированию, оказание паллиативной помощи основывается в большей мере на потребностях пациента и его близких, чем на прогнозе тех или иных заболеваний.

РАЗДЕЛ 2. **СТАРОСТЬ, СТАРЕНИЕ, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ**

2.1. Здоровье и качество жизни пожилых людей – одна из центральных медико-социальных проблем XXI века

Старость, старение, продолжительность жизни относятся к природным явлениям, привлекающим внимание людей на протяжении обозримой истории их существования. В современном обществе они в своей совокупности образуют поле знания, научного поиска и практической деятельности, которое представляет сферу жизненных интересов отдельных граждан, наций, человечества в целом.

Согласно классификации ВОЗ 1963 г., людей, достигших возраста 60-74 лет, называют пожилыми. 75-89 лет – старыми, 90 лет и свыше – долгожителями. Лиц, превысивших 110-летний возрастной рубеж, предлагают выделять в группу сверхдолгожителей. Сейчас на планете проживает около 150 тыс. людей, достигших возраста 100 лет.

Демографическая ситуация в настоящее время и на близкую перспективу выглядит так. В 1983 г. впервые в истории страны среди населения США число лиц, превысивших возраст 65 лет. превзошло количество «тинейджеров» – молодежи на 2-м десятке лет жизни. К 2050 г. в названной стране каждый 3-й житель превысит 55-летний, а каждый 4-й – 65-летний возрастной рубеж. К указанному году в США группа лиц в возрасте 85 лет и выше составит 16 млн. человек. Тенденция, проявляющаяся в США и заключающаяся в росте как абсолютного числа, так и доли пожилых и старых людей среди населения, распространяется на все индустриально развитые страны, в том числе европейские. Уже сейчас в странах Западной Европы в каждой сотне людей работоспособного возраста (15-64 лет) около 25% превысило 65-летний рубеж. К 2050 г. этот процент удвоится. Достаточно близка к описанной ситуация в развивающихся государствах, в которых сейчас проживает 60% всех лиц планеты, достигших и превысивших 60-летний возраст. Предположительно, к 2050 г. доля названных стран в мировой статистике пожилых и старых людей достигнет 80%. Есть, таким образом, основания считать, что эпицентр демографического старения населения планеты переместился в страны третьего мира. Старение человечества, следовательно, приобрело глобальный характер. Если на конец XX в. в мире проживало 629 млн человек в возрасте более 60 лет, то в 2050 г. их число достигнет 2 млрд, т.е. возрастет в 3 раза. В настоящее время на планете ежемесячно рубеж шестидесятилетия преодолевают порядка 1 млн. человек, из которых примерно 2/3 – это жители развивающихся стран. При действующих тенденциях к 2050 г. население развитых стран будет состоять из лиц в возрасте 65 лет и более на 20%, население остальных стран Америки и Азии – на 10%, население стран Африки к югу от Сахары – на 5%.

На начало 1990-х годов в странах Восточной Европы и бывшем Советском Союзе проживало 8% всего населения и 13% всех пожилых людей планеты. Прогнозируется, что доля пожилых на названной территории будет

расти на протяжении трех первых десятилетий текущего столетия.

Для построения прогнозов, в частности динамики доли пожилых и старых людей, в перспективе необходимо внимательное отношение к методике соответствующих расчетов. До последнего времени темп старения населения в определенной стране, регионе или популяции оценивали, регистрируя изменения во времени трех показателей – доля лиц, достигших и превысивших 60-летний возрастной рубеж, медианный и средний возраст населения. Все три указанных показателя напрямую связаны с календарным возрастом. Между тем ряд современных демографов справедливо обращают внимание на то, что степень постарения, например 60-летних, проживавших в 1900 г. и в 2000 г., не одна и та же. Во всяком случае, 60-летние 1900 г. и 2000 г. различаются по ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ – см. гл. 2.4). Введя три новых показателя – доля лиц, имеющих ОПЖ 15 лет и менее, скорректированный медианный возраст и скорректированный вариант среднего возраста—и проанализировав ситуации в различных крупных регионах земного шара и по планете в целом, авторы цитируемой работы приходят к заключению, что в XXI в. постарение населения Земли будет продолжаться, причем с более высокой по сравнению с XX в. скоростью. Наиболее ощутимый рост показателей старения придется примерно на 2035 г. Ожидается также, что скорость постарения во второй половине текущего столетия будет ниже, чем в первой его половине. Шести показателям процесса старения (три классических и три, предлагаемых авторами) в XXI в. будут присущи заметные региональные различия.

В XX в. лидерство по темпу постарения населения принадлежало Японии. Уже к 1984 г. по относительному числу граждан в возрасте 65 лет и старше (9,8 %) она сравнялась с Францией. Однако если Франции для достижения указанного процента потребовалось 175 лет, то Японии - 25 лет.

Пожилые на настоящий момент составляют наиболее быстрорастущую группу людей. Это дает основания говорить о революционном характере изменений продолжительности жизни и, следовательно, постарения населения, причем соответствующие изменения распространяются и на индивидуальный, и на популяцион-ный уровни. Можно согласиться с мнением, что мы живем в век людей преклонного возраста, а большие города превращаются с течением времени в «дома пенсионеров».

Увеличение в России доли лиц преклонного возраста (рис. 1.2.1) – один из важнейших факторов заинтересованности современного общества в том, чтобы усилия ученых и практиков, работающих в поле проблем геронтологии и гериатрии, были результативными. Тенденция, проявившаяся к середине минувшего столетия и нашедшая отражение в рис. 1.2.1 распространяется на всю вторую половину XX столетия и первую половину XXI в.

В связи с изменениями в возрастной структуре в стране вследствие демографических сдвигов, обусловленных увеличением количества пожилых людей, растет нагрузка на трудоспособное население. В настоящее время в странах Западной Европы один отошедший от активной трудовой деятельности (возраст 60-65 лет и выше) приходится на 4-5 человек работоспособного возраста. К 2050 г. указанное соотношение изменится и станет 1 на 2-2,3.

В России это соотношение уже сейчас менее чем 1 на 1,8. Просматриваемая перспектива объясняет, почему парламенты и/или правительства ряда

стран, включая и экономически развитые, поднимают вопрос об увеличении возраста выхода на пенсию.

Заметно возрос разрыв между датой законодательно ограничиваемой трудовой деятельности стареющего человека (возраст выхода на пенсию – 55-65 лет) и сроком наступления действительной старости с присущей ей более или менее выраженной недужностью (70-80 лет). Если ранее период «старческого доживания» составлял 5-10 лет, то теперь это уже 15-20 лет. В таких условиях самостоятельное, а может быть, и первостепенное значение в проблеме старения приобретают вопросы сохранения физического и интеллектуального потенциала, обеспечения трудоспособности (пусть ограниченной) и достойного качества жизни пожилого и старого человека.

Наблюдавшееся во второй половине минувшего столетия увеличение ожидаемой продолжительности жизни, по общепринятым оценкам, не сопровождалось адекватным подъемом уровня качества жизни пожилых людей. Между тем в группе последних выделяются лица, старение которых квалифицируется экспертами как «успешное». Называют три составляющих такого старения. Это отсутствие болезней и инвалидности, возможно более длительное сохранение высокого физического и умственного потенциала, причастность к активной социальной жизни. В контексте рассматриваемых вопросов интересны наблюдения французских геронтологов и демографов, предложивших оригинальный показатель положения дел в субпопуляции пожилых или людей, вступающих в названный возраст – ожидаемая продолжительность здоровой трудовой жизни *(Healthy Working Life Expectancy* или *HWLE).* Названный показатель определяет количество лет в возрасте между 50 и 70 годами, проведенных человеком работая и, одновременно, при сохранении хорошего состояния здоровья. Для Евросоюза во временном интервале 1995-2001 гг. значения ожидаемой продолжительности здоровой трудовой жизни составили в среднем для мужчин 7.9, а для женщин 4,8 года при значительном разбросе от страны к стране. Для лиц обоих полов значения HWLE демонстрируют отчетливую положительную связь с длительностью трудовой жизни. Напротив, корреляция между показателями HWLE и ожидаемой продолжительностью здоровой жизни характеризуется как отрицательная. Можно заключить, что значения HWLE в Европе отражают в большей мере различия в возможности трудоустройства для пожилых мужчин и женщин, тогда как возрастсвязанные нарушения здоровья обусловливают преждевременный уход с рынка труда.

Проблема ограничения роста производства в связи со снижающимся контингентом трудоспособного населения существует для Российской Федерации. Предполагается, что к 2011 г. число занятых в экономике страны лиц в сравнении с 2008 г. снизится на 1,4 млн., а количество пенсионеров вырастет на 1,5 млн. человек.

Вопросы, затронутые выше, решаются мероприятиями социального порядка, но лишь отчасти. Так, в России решение проблемы достаточности людских ресурсов может идти по пути регулируемой миграции и повышения эффективности использования трудовых ресурсов. Вместе с тем эксперты не исключают, что может возникнуть необходимость введения непопулярных у населения мер, например, увеличить возраст выхода на пенсию. Радикальное их решение зависит от глубины понимания биологических основ и механизмов старения. времени, в

определенном смысле противоречивого процесса старения. Усложняет задачу также то, что возрастные изменения у отдельных индивидуумов проявляют себя и становятся осязаемыми в разное время и происходят с разной скоростью.

Феноменология старости многообразна и освещается в других разделах. Полезно, однако, воспроизвести точку зрения геронтологов, утверждающих, что соответствующие изменения, по-видимому, не являются причинами старения, но представляют собой результат возрастного процесса. Между тем целесообразно выделить некоторые общие характеристики комплекса этих изменений и возрастного процесса в целом. Так как старость есть закономерная составляющая онтогенеза, оформление указанного комплекса («ансамбля феноменов») приурочено к известному периоду жизни индивида. Типичный для старого человека фенотип развивается после достижения организмом половой зрелости или же, по мнению других авторов, по завершении периода продуктивного развития и роста. Указанные события разделены интервалом в 10-15 лет и относятся к возрастам 13-16 и 25-30 лет, соответственно. При изменении условий индивидуального развития генетического (некоторые генные и хромосомные мутации) или средового (наличие факторов риска) порядка отдельные признаки комплекса или их ассоциации могут появляться в достаточно молодом и даже детском возрасте, однако в таких случаях типичная картина старости не бывает полной. Признаки старческого фенотипа по своему вкладу в общее состояние организма неоднозначны. В качестве примера приведем поседение волос, с одной стороны, и уменьшение жизненной емкости легких, снижение остроты зрения и слуха – с другой. Важное место в оценке старым человеком своего состояния занимают изменения, не представляющие непосредственной угрозы жизни, но провоцирующие психологические перегрузки и ведущие к самоограничениям, «затворничеству». Речь, в частности, идет о боязни падений и, следовательно, травм в связи с прогрессирующей мышечной слабостью и остеопорозом. Для многих людей преклонного возраста главным фактором «добровольной» социальной самоизоляции является, например, недержание мочи. Старость в целом, однако, закономерно характеризуется снижением приспособительного потенциала, повышением восприимчивости к стрессу, ростом неспецифической уязвимости (снижением витальности или жизненности, жизнестойкости), пониженной жизнеспособностью и, как итог, повышенной вероятностью смерти. Ведущая роль в развитии перечисленных характеристик у высших многоклеточных животных, включая человека, отводится старческим изменениям со стороны регуляторно-интегративных систем, прежде всего таких, как нервная, эндокринная, иммунная, сердечно-сосудистая. Меняющиеся функциональные параметры регуляторно-интегративных механизмов находят свое внешнее выражение в нарушении сна, координации, памяти, способности к познавательной деятельности. К перечисленному следует присовокупить затухание клеточной биоэнергетики, ограничения двигательной активности, снижение иммунологической реактивности, нарастание аутоиммунных процессов, отклонения со стороны органов эндокринной и других систем, в частности продуцирующих регуляторные пептиды, десинхронизация изначально взаимосогласованных по времени процессов и состояний, для которых характерна ритмичность. Многими допускается, но не признается бесспорным всеми, что основу отмеченных изменений следует искать в событиях на молекулярном и

клеточном уровнях – этом, по словам И.В. Давыдовского, «дне жизни».

Выше отмечалось, что старость человека сопряжена с фенотипическими изменениями, которые, обнаруживаясь на всех без исключения уровнях структурно-функциональной организации особи, отличаются в своих конкретных проявлениях многообразием. Названы также два превалирующих мнения геронтологов, взявших на себя труд соотнести эти изменения и старение, воспринимаемое как самостоятельный биологический феномен. Напомним, что одни видят в них возможную причину (даже первопричину) возрастной перестройки организма, другие – следствие такой перестройки. Для полноты картины заметим, что существует еще один подход в оценке отношения морфофизиологических изменений, появляющихся в пожилом возрасте, к процессу старения. Согласно указанному подходу, ряд факторов и явлений, сопровождающих возрастную перестройку организма, не будучи связанными с ней непосредственно, оказывают на геронтогенез определенное влияние. В качестве таковых называют стресс, в частности иммобилизационный, митохондриальные патологии, окислительный стресс и состояние прооксидантно-антиоксидантных механизмов, генетические влияния, изменения в биологических сигнальных путях, снижение надежности биосистем, возрастную атрофию вилочковой железы, условия раннего онтогенеза, ограничение питания, условия труда, возрастную динамику иммунного статуса и др. (Международный симпозиум по биологическим механизмам старения, Харьков, май 2008 г.). По-прежнему, внимание привлекают чисто человеческие факторы, объединяемые общим понятием «образ жизни». Подсчитано, что если мужчина бросает курить в возрасте 35 лет, то он может продлить свою жизнь на 5,1 года, женатые мужчины живут в среднем на 10 лет дольше, тогда как замужние женщины – на 4 года.

Неправильно думать, что изменения, сопутствующие старости, носят исключительно деструктивно-дезинтегративный характер. Старость - это одновременно и мобилизация сохраняющихся, нередко предельных возможностей приспособительных и компенсаторных механизмов. Последние могут быть по своему характеру чисто биологическими. Так, ВВ. Фролькисом (1988) в геронтологический словарь введено понятие «витаукт». Благодаря витаукту организм как бы противостоит развертывающимся в организме разрушительным тенденциям, характеризующим возрастную динамику и приводящим к старости. Витаукт не является мерой приспособительного потенциала. Он лишь более или менее длительно сохраняет этот потенциал на высоком (или приемлемом, совместимым с жизнью) уровне, представляя собой своеобразный индикатор прочности и устойчивости живой системы. Частично проявления витаукта опосредуются генетически (надежность естественных антимутационных механизмов, в частности систем репарации повреждений ДНК, эффективность антиоксидантных внутриклеточных механизмов). Важная роль принадлежит также авторегуляторным процессам сохранения гомеостаза и поддержания функций на уровне клеточных популяций (компенсация убыли клеток путем

активации стволовых элементов, внутриклеточная регенерация) и органов (избыточность структурно-функциональных единиц, например нефронов в почке). Наряду с понятием «витаукт», в геронтологии бытует понятие «антибиостарение», с которым связывают представления о совокупности механизмов, поддерживающих во времени живые структуры как таковые. По-

явившись в эволюции для решения продуктивных задач, они, хотя и не служат цели противодействия старению специально, по-существу противостоят деструктивной направленности последнего. Будучи эволюционно обусловленными, механизмы антибиостарения принимают участие, в частности, в определении межвидовых различий по продолжительности жизни. Сочетание проявлений старения и антибиостарения делает процесс возрастной динамики организма внутренне противоречивым.

В отношении людей важнейшая роль принадлежит психоэмоциональному статусу, сохранению перспективы посильной трудовой активности, интереса к природе, искусству, социальной деятельности. Выделяя в личной жизни человека три аспекта – биологический, психологический и духовный, Б. Ливехуд отмечает, что именно духовное состояние, заключающееся в осознании собственного «Я», оформлении системы жизненных ценностей, является главным для завершающей фазы жизни. Вместе с тем необходимо осознавать, что старость всегда и неизбежно сопряжена с прогрессивным снижением адаптивного потенциала, уменьшенными во всех отношениях функциональными и приспособительными способностями организма.

В классической геронтологии период старости определяют также как болезнетворный. И.В. Давыдовский пишет о болезнях и недугах (или недужности) старости. Хотя дискуссия по этому поводу продолжается, в настоящее время многие авторы проводят грань между болезненными проявлениями в принципе неизбежных и необратимых возрастных изменений организма (болезненность, недужность старости) и потенциально обратимыми и не неизбежными результатами болезней – даже так называемых возрастных (остеопороз, остеоартрит – поражают от 90 до 100% членов состарившейся популяции) или связанных с возрастом (болезни Альцгеймера, Паркинсона, отчасти опухоли). Важным в практическом отношении является то, что болезни старческого периода (нозология старости) развиваются на фоне присущих этому периоду возрастных изменений организма, что придает им своеобразие. Распространено мнение, что преклонный возраст и болезни не являются синонимами. Тем не менее, финал жизни в старости, как правило, связан с конкретными патологическими изменениями не в одной, а, как правило, в нескольких функциональных системах (полиморбидность). При этом постулируется, что старение, не являясь, само по себе болезнью в общепринятом смысле, создает предпосылки развития патологии старческого возраста (А.С. Мелентьев, В.С. Гасилин и др., 1995). Приведенная точка зрения находит подтверждение в результатах исследований последнего времени. Так, на модели генетически модифицированных животных показана связь между ускоренным старением и стимуляцией онкогенеза.

Альтернативной является точка зрения, согласно которой определенные болезни, например, атеросклероз, следует рассматривать в качестве имманентного свойства старения, причем настолько, что их ведущие характеристики могут быть использованы как показатель биологического возраста. Оригинальные взгляды по затронутому вопросу развивает В.М. Дильман. Основываясь на объединении причин отдельных болезней в группы в зависимости от ведущей общебиологической составляющей («качество» наследственной информации, индивидуальные и групповые особенности обмена веществ, устойчивость гомеостаза, отношения с окружающей средой), он постулирует существование четы-

рех главных категорий и одновременно моделей болезней (а также медицины) – генетической, метаболической (аккумуляционной), онтогенетической и экологической. В.М. Дильман возражает против абсолютного разграничения старения и болезней, прежде всего сцепленных со старением, предполагая появление в будущем интегральной теории развития, старения и болезней, сцепленных с ним. Он видит главное различие между старением и сопутствующими болезнями в том, что основу первого составляют обязательные, а вторых – вероятностные процессы, которые в обоих случаях можно квалифицировать как патологические, коль скоро они приводят к отклонению от гомеостаза. С другой стороны, в реальной картине старения, имеющего содержательный и временной аспекты, детерминированные и стохастические (вероятностные) элементы переплетаются друге другом. В итоге старение определяется автором как четырехкомпонентный процесс, причем идентифицируемые компоненты аналогичны ведущим общебиологическим составляющим четырех главных категорий (моделей) болезней, названных выше. Указывается, что элементы онтогенетической и аккумуляционной моделей определяют сущность и феноменологию старения, а генетической и экологической моделей – его скорость.

Возрастной процесс и старение организма. Когда начинается старение?

Выше приводилась возрастная классификация ВОЗ, определяющая границы последовательных фаз старения на шкале календарного возраста. Следует отдавать отчет, что в медико-биологическом, да и в социальном плане указанная классификация носит условный характер. На самом деле, на вопрос о том, когда начинается старение, однозначным ответом ни наука, ни практика не располагают. По этому поводу высказывались различные мнения. Начало процесса, приводящего к старости, связывалось с зачатием или первыми делениями дробления, с моментом рождения, завершением периода полового созревания или прекращением роста. При этом в качестве аргументов приводятся соображения, как правило, общего порядка. Момент зачатия, например, результируется в активации дыхательного и других видов обмена в зиготе, что по существу означает начало индивидуальной жизни, неизбежным финалом которой в случае достаточно благоприятного течения онтогенеза является достижение в преклонном возрасте состояния старости. В процессе внутриклеточного обмена веществ, редупликации, репарации, рекомбинации ДНК, биосинтеза белка неизбежно образуются разнообразные токсические агенты, ошибки в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях, которые не устраняются полностью и, следовательно, во времени могут накапливаться, приводя к стойким и прогрессирующим функциональным нарушениям. В ходе дыхательного и некоторых других видов обмена закономерно возникают, например, такие цитотоксины, как свободные радикалы, оказывающие разрушительное действие на внутриклеточные структуры.

Согласно современным данным, обособление линии половых клеток происходит на ранних стадиях эмбриогенеза, у млекопитающих фактически на стадии двух бластомеров. В настоящее время к категории нестареющих причисляют также стволовые клетки, в частности эмбриональные. На их основе получено несколько десятков клеточных линий, отличающихся способностью поддерживать себя во времени практически бесконечно долго (иммортализо-

ванные или «бессмертные», нестареющие) без изменений кариотипа и малигнизации. Момент рождения качественно меняет норму отношений организма и среды: существенно возрастает поток прямых воздействий на последний, что несет в себе возможность поломок и/или перенапряжения биологических механизмов. Достижение состояния половой зрелости и прекращение роста воспринимаются биологами как указание на завершение конструктивной фазы онтогенеза, после чего эволюционно «проработанный» биологически целесообразный генетический контроль индивидуального развития ослабевает или снимается вовсе. Поскольку позитивная программа на оставшуюся жизнь отсутствует, эффективность биологических механизмов жизнеобеспечения, как бы предоставленных самим себе, прогрессивно снижается. Весомым аргументом в пользу приведенных представлений является сильная (0,78) положительная корреляция между возрастом полового созревания и продолжительностью максимальной достигаемой (видовой) жизни. В природе действительно выделяются виды животных (в классах рыб, амфибий, рептилий), представители которых не стареют, обладая, по-видимому, способностью к непрерывному росту. Заметим, что во всех рассмотренных случаях начало старения отнесено к возрасту, в котором организм еще лишен признаков старческого фенотипа. Ряд авторов, использующих в изучении проблем биологии продолжительности жизни статистико-демографический подход, связывают начало старения с возрастом в 13-15 лет, когда значения смертности минимальны.

В практическом отношении важно назвать возраст человека, в котором с высокой степенью вероятности (т.е. у большинства членов популяции) появляются признаки, имперически относимые к фенотипу старого человека: поседение волос, морщины, признаки дальнозоркости. Большинство геронтологов отождествляют этот возраст со второй половиной 3-го – 4-м дясятком лет жизни людей. Начиная с названного возраста отмечается прогрессивное снижение функциональных показателей органов и систем организма. В частности, ежегодно в среднем теряется 0,8-0,9% от количества функций, имевшегося к 30 годам. Известно также, что от 30-35 лет рост смертности в популяции людей приобретает экспоненциальный характер с удвоением показателя каждые 8-10 лет. Заметим, что отмечаемая после 30 лет повозрастная утрата функций носит линейный характер, тогда как снижение жизнестойкости, рост интенсивности смертности и развитие связанной с возрастом патологии происходят экспоненциально. Одно из объяснений этой, на первый взгляд парадоксальной, ситуации заключается в том, что жизнестойкость и ее повозрастной критерий сила смертности являются интегральными показателями, как бы вбирающими в себя относительно небольшие отклонения по многим функциям одновременно, каждое из которых само по себе изменяется линейно. Такое объяснение хорошо согласуется с системным характером возрастного процесса и старения.

Экспоненциальный характер смертности, о котором упомянуто выше, распространяется, строго говоря, на возрастной отрезок в диапазоне между 30 и 80 годами. Наблюдения последних десятилетий выявили закономерность: те, кто в кагорте прожил достаточно долго, живут наиболее долго. На самом деле, для нескольких человек из избранной кагорты, оставшихся в преклонном возрасте в числе последних живыми, вероятность смерти во времени не растет, а снижается. Аналогичная закономерность продемонстри-

рована также в популяциях плодовых мух. Конечно, и в описанном случае смертность не опускается до нуля. Одновременно, пусть в скромных объемах (порядка 2% на фоне снижения смертности примерно на 1%), отмечаются позитивные функциональные сдвиги. Наиболее вероятной причиной этому называют генотипическую гетерогенность популяций.

Выше мы оценивали старость как состояние, закономерно достигаемое организмом известного возраста. На самом деле, рассматриваемое состояние отличается динамичностью, представляя, по существу, процесс. Типичной чертой последнего является волнообразный характер, неравномерность течения как в плане скорости нарастания старческих изменений, так и степени их выраженности от структуры к структуре или же среди членов популяции людей, формально достигших пожилого и старческого возраста. Существуют указания на наличие полового диморфизма, в том числе у людей.

Старость как биологический (онтогенетический) феномен проявляется на индивидуальном (организменном) и популяционном уровнях, с чем связано наличие двух подходов в его изучении – медико-биологического (биомедицинского) и статистико-демографического, соответственно. Это находит отражение в определении старости разными авторами. Так, в соответствии с первым направлением о наступлении старости судят по возрасту, когда нарушения клеточных функций приобретают синхронный всеобъемлющий характер. Согласно второму, старость для человека, если принять несколько ироничное заявление O. Nash, начинается тогда, когда в популяции количество его друзей оказывается меньшим, чем число их потомков. Вместе с тем популяционный аспект старости дает возможность обозначить еще одно важнейшее свойство этого явления: несмотря на универсатьный характер соответствующих проявлений в целом, старению одновременно присуща высокая степень их индивидуализации. Каждый организм. по существу, в плане скорости оформления и выраженности типичных признаков стареет по-своему. В основе индивидуализации лежат факторы как генетической (стартовая программа развития), так и средовой (экологической в широком понимании, включая для людей и образ жизни) природы, вклад которых в определение параметров старения сочетается.

Знакомство с историей геронтологии показывает, что первоначально внимание врачей привлекала старость как особое состояние организма человека. В настоящее время геронтология из науки о старости превратилась в науку о старении или, в более общей формулировке, в науку о возрастном процессе, приобретающем в определенной фазе черты старения и завершающемся старостью и смертью. По образному выражению И.В Давыдовского, это наука о жизни, понимаемой как «быть» и «исчезать». Смена ориентиров отнюдь не означает снижения внимания к старому человеку и его проблемам. Оно совершенно обосновано и отражает понимание того, что только глубокое проникновение исследователей в биологическое существо названного процесса открывает перспективу управления им с целью снижения скорости развития старческих проявлений и, таким образом, достижения достойного (приемлемого) качества жизни, несмотря на преклонный возраст. Самостоятельная задача состоит в поиске путей продления индивидуальной жизни человека сверх видового лимита лет (об относительности понятия «видовой лимит жизни».

Попытки определить старение по его сущности наталкиваются на зна-

чительные трудности. Некоторые из определений носят общий характер. У В.И. Донцова, В.Н. Крутько и А.А. Подколзина (2002) находим: «Наиболее ясно выраженной причиной старения является второй закон термодинамики, проявление которого для живого обусловливается дискретностью существования жизни».

Обращение к сути второго закона термодинамики, диссипативным системам, в круг которых входят и живые существа, закономерностям термодинамики неравновесных процессов и отграниченных в пространстве открытых организованных систем в сочетании с попытками наполнить соответствующие постулаты биологическим содержанием указывают новые пути преодоления (замедления) старения и продления жизни. Перспективу поэтапно-частичного, а также радикального решения названных задач связывают, в частности, с овладением врачом-геронтологом способами снижения скорости возрастной утраты функции внешней диссипации, поддержания, вопреки тенденции естественного возрастного процесса, требуемой эффективности функций митохондрий, сохранения на протяжении всех лет жизни на высоком уровне механизмов самовосстановления и самообновления биологических структур всех рангов.

Исходя из специфики рассматриваемого подхода, старение определяется как процесс прогрессивного снижения эффективности функционирования индивидуальной, отграниченной в пространстве, сложной открытой самообновляющейся системы во времени, другими словами, особи или индивида. Указанный процесс распространяется на все уровни структурно-функциональной организации названной системы вследствие изначально присущего организму свойства снижения самообновления во всех его компартментах.

Не вызывают возражений описательные определения старения, в частности, указывающие на то, что это совокупность более или менее детерминированных по положению на временной шкале индивидуального развития прогрессирующих изменений в целом деструктивно-дезорганизующего характера, благодаря которым достигается состояние старости и растет вероятность смерти. Старение предлагается также рассматривать как естественный процесс изнашивания организмА. По В.В. Фролькису (1988), старение – это генетически незапрограммированный и, тем не менее, обязательный (неизбежный) процесс, результат нарушений, возникающих в ходе жизнедеятельности организма. И.В. Давыдовский квалифицирует старение как длительный, структурно противоречивый процесс саморазрушения, идентифицируя, как уже отмечалось, сущность старости, являющейся необходимым периодом жизни, с сущностью жизни вообще. Ряд важных именно для практической геронтологии характеристик старения неизменно подчеркивается многими авторами. В частности, отмечается, что соответствующие изменения закономерны и, будучи сами по себе неспецифическими в отношении возраста, формируют своеобразный комплекс. Эти изменения нарастают со временем, приводя в конечном итоге к некомпенсируемому нарушению гомеостаза, а также к повышению восприимчивости к стрессу как таковому скорее, нежели чем к какому-либо специфическому стрессогенному или патогенному агенту.

Поиск интегрального показателя старения, который бы отражал в одно и то же время его универсальность и высокую степень индивидуализации, зависимость от сочетания генетических и средовых факторов, варьирующих от особи к

особи и от популяции к популяции, а также закономерный итог в виде утрачиваемой жизнеспособности, привел к осознанию того, что в наиболее общем виде старение представляет собой процесс, который по мере увеличения хронологического возраста обусловливает рост вероятности смерти. В качестве иллюстрации рассмотрим кривую повозрастной динамики смертности людей от момента их рождения. Если исключить участок, соответствующий высокой перинатальной смертности, то на кривой видны еще два подъема вероятности смерти. Один из них приходится на юношеский возраст, второй берет начало после непродолжительного плато в возрасте между 20 и 30 годами и имеет монотонно экспоненциальный характер. Действительно, к 20 годам смертность достигает значений 100 на 100 000 населения, в возрасте 40 лет – 200, 60 лет – 1000 на 100 000 человек. Отмечаемые типичные черты роста показателя смертности после достижения членами популяции зрелого возраста обусловливаются процессом старения. В пользу сказанного говорит то, что форма кривой дожития закономерно воспроизводится в реальном диапазоне возрастов не только в популяциях людей, но и среди представителей других видов животных, эволюционно далеко отстоящих друг от друга (дрозофила, мышь, лошадь). Эволюционный консерватизм зависимости вероятности смерти от возраста отражает общую закономерность индивидуального развития: появление с определенного момента и нарастание во времени признаков надвигающейся старости, что проявляется в прогрессивном росте неспецифической уязвимости и, как следствие, снижении жизненности организма. Приведенные рассуждения требуют признания закономерной связи между старением, старостью и продолжительностью жизни. Поскольку старение неуклонно повышает вероятность смерти, постольку оно делает ее неизбежной и, таким образом, ограничивает длительность жизни особи. Предельность жизни, в свою очередь, представляет собой безоговорочный способ ограничить участие конкретного организма в размножении. Без смерти и, следовательно, ограничения времени существования живых систем не было бы смены поколений - одного из необходимых условий эволюции. Мысль о том, что биологический смысл смерти состоит в «освобождении места» для будущих поколений, впервые была высказана А. Вейсманом в 80-х годах XIX в.

Другой вопрос, важный с практической точки зрения: совпадает ли природа механизмов и факторов старения, с одной стороны, и продолжительности жизни (долгожительства) – с другой? Наиболее вероятный ответ. за некоторыми исключениями (см. жизнь практически нестареющих, но закономерно погибающих лососевых), положительный. Вместе с тем встречаются иные точки зрения. Предлагается различать процессы, лежащие в основе старения и долголетия. Согласно мнению автора, хорошо известного среди геронтологов, факторы долголетия случайны относительно решения принципиальной, можно сказать центральной биологической задачи – достижения организмом репродуктивной зрелости. Они сводятся к объему функциональных резервов на момент приобретения указанного состояния. Этот объем не является объектом непосредственного генетического контроля (т.е. индивидуально непредсказуем). Напротив, феномен старения состоит в обязательных, по своему содержанию генетически косвенно предопределяемых нарушениях в жестко заданном по структуре ансамбле молекул, оформляемом под прямым генетическим контролем в онтогенезе представителей каждого

вида в целях обеспечения репродуктивной функции. Указанные нарушения характеризуются как следствие термодинамической нестабильности биологических структур (молекулярных ансамблей). Своим появлением они обязаны снижению точности воспроизведения молекул ансамбля (в соответствии, видимо, со вторым законом термодинамики).

2.2. Возрастной процесс, средняя, медианная и видовая продолжительность жизни

Перед современной антропогеронтологией стоят две задачи. Во-первых, это преодоление видового (биологического) лимита длительности жизни человека, что требует решения проблемы нарастающего дефицита жизнеспособности в старости. Во-вторых, открытие способов противостоять снижению качества жизни, сопутствующему старению. В связи с обсуждаемыми вопросами полезно рассмотреть некоторые аспекты продолжительности жизни как социальной и медико-биологической проблемы.

Содержание понятия «продолжительность жизни» меняется в зависимости от контекста, в котором оно рассматривается, в частности – относят ли его к индивидуальному (организменному) или популяционному уровню. Среди демографов, медицинских статистиков, организаторов здравоохранения широко используется термин «средняя продолжительность жизни» (СПЖ). Ее определяют как количество лет, проживаемое «усредненным» представителем конкретной популяции или группы людей в данных природно-социальных условиях. Известен впечатляющий рост СПЖ в индустриально развитых странах к началу второй половины XX столетия и далее, что связано с оптимизацией условий жизни, прежде всего в детском и зрелом возрасте. На основе достижений научно-технического прогресса удалось снизить, выражаясь биологическим языком, давление стабилизирующего естественного отбора в человеческих популяциях за счет устранения влияния таких факторов, как особо опасные инфекции, туберкулез, недоедание, а также улучшения жилищных условий, общей санитарно-гигиенической обстановки, повышения качества медицинской помощи. Следует еше раз подчеркнуть, что рассматриваемый показатель относится к среднестатистическому индивиду. Улучшение этого показателя не устраняет определенной вероятности уйти из жизни в любом из возрастов, будучи даже ребенком, а проживающие большее число лет к 70 годам неизбежно стареют. Отмеченное не умаляет важности усилий науки, здравоохранения и общества добиваться подъема

СПЖ, поскольку она является объективным интегральным (результирующим) показателем здоровья нации, эффективности экономических и социальных институтов, а также медицины, в первую очередь профилактической. В настоящее время наиболее высоких значений СПЖ достигает в таких странах, как Япония, Швеция, Франция, США, укладываясь в диапазон 73-74 лет для мужчин и 78-80 лет для женщин. В СССР указанный показатель достиг своего максимума к 1986 г., когда он составил 64,9 года для мужской и 74,6 года для женской части населения.

Самостоятельный интерес представляет СППЖ – средняя предстоящая (ожидаемая – ОПЖ) продолжительность жизни, определяемая как число лет, которое с наибольшей вероятностью проживет каждый из данной группы

людей, родившихся в известном году, если в течение их жизни повозрастная смертность будет сохраняться на уровне показателей для соответствующих возрастов в год рождения членов группы. Так, ребенку, увидевшему свет в 1850 г., отводилось в среднем 39,4 года жизни, тогда как человеку, достигшему на указанный момент 60-летнего возраста, – 16,3 года. Несколько более чем через столетие (1960 г.) ожидаемая длительность жизни для новорожденного составляла уже 68,4 года, но для 60-летнего – 17,3 года. В целом по планете СППЖ возросла с 61 года в 1980 г. (72 для развитых и 57 для развивающихся стран) до 64 лет в 1990 г. (74 и 61 год, соответственно). В 1900 г. СППЖ при рождении оценивалась в 49 лет. На настоящий момент (т.е. за столетие) в экономически развитых странах она увеличилась в среднем на 27 лет. Сопоставимый в абсолютном выражении подъем СППЖ в более ранней истории человечества потребовал порядка двух тысяч лет.

СППЖ соотносится либо с моментом рождения, либо с последовательными возрастами (практика страховых компаний). Понятны причины исключительного увеличения СППЖ родившихся в 1960 г. в сравнении с родившимися в 1850 г. или даже в начале XX столетия. Они совпадают с перечисленными выше, обусловившими подъем СПЖ. Обращает внимание то, что прирост ожидаемых лет за названный исторический отрезок времени для шестидесятилетних (в сравнении с новорожденными) относительно невелик, что объясняется ощутимым негативным вкладом в состояние жизнеспособности организма к указанному возрасту процесса старения. В настоящее время для группы 70-летних людей в экономически развитых странах СППЖ составляет порядка 12 лет. Современные тенденции в возрастной динамике населения, в частности в странах Евросоюза, послужили основанием к появлению такого демографического показателя, как ожидаемая продолжительность здоровой трудовой жизни.

Демография наших дней знает примеры спада значений СПЖ. Указанная ситуация, в частности, характеризует, начиная с 1987-1988 г., СССР, а сейчас Россию, где за истекший период она сократилась на 7,3 года для мужчин и 5,5 года для женщин. Есть мнение, что причины этого спада, беспрецедентного для мирного времени, складывались тремя десятилетиями раньше. Так, различие в предполагаемой длительности жизни мужчин между Россией и развитыми европейскими странами, равное в 1960-е годы 2-5 лет, в 1970-е г. составило уже 5~9 лет и далее 6-10 лет – в 1975 г., 9-11 лет – в 1980-е годы, 14-17 лет – в 1994 г. Максимум спада пришелся на 1993 г. – на 3,1 года. Официальное признание, что страну в последние полтора десятилетия устойчиво характеризует процесс депопуляции (ежегодная потеря составляет 700-800 тыс. населения, а в отдельные годы и более), привело к принятию национальной демографической концепции и переходу к конкретным мерам, имеющим задачей повышение рождаемости и снижение смертности.

Несмотря на впечатляющий рост СПЖ во второй половине XX в., форма кривой повозрастной интенсивности смертности за указанный исторический отрезок времени не претерпела изменений. Сравнение хода кривых интенсивности смертности людей в возрасте 40 и 30 лет от начала XX в. к его концу показывает, что их конфигурация сохраняется. Они лишь смешаются в область более низких значений. Можно заключить, что скорость старения в

диапазоне возрастов 30-40 лет не снизилась. Таким образом, повышение качества жизни в широком его понимании (успешная борьба с эпидемиями, оздоровление среды жизни), что является определяющим для СПЖ и СППЖ, делает людей лишь менее доступными действию факторов, которые в иных условиях привели бы к смертельному исходу.

В связи с большой чувствительностью значений СПЖ к случайным выбросам данных на концах распределения (к примеру, один из членов группы прожил намного дольше остальных) ряд авторов предлагают пользоваться таким показателем, как медианная продолжительность жизни (МПЖ). Она соответствует времени, до которого доживает 50% особей исходной популяции. СПЖ и МПЖ представляют собой групповые характеристики. Решающая роль в определении их конкретных значений принадлежит качеству окружающей среды, условиям и образу жизни, состоянию здравоохранения (в сумме до 80%). Состояние биологических, в частности, генетических факторов жизнеобеспечения занимает относительно скромное место (порядка 20%), внося, тем не менее, свой вклад. В пользу отмеченного говорят различия в СПЖ мужчин и женщин, которые, по данным на коней XIX в., составляли примерно 2 года. Существуют наблюдения: в настоящее время в США и других промышленно развитых странах длительность жизни женщин в среднем превосходит таковую мужчин на 7 лет (исключение составляет Россия, где этот показатель равен 10 годам). Описанная ситуация не всегда характеризовала США, да и сейчас не воспроизводится в некоторых развивающихся странах. До середины минувшего столетия в США мужчины жили в среднем дольше женщин, что. возможно, связано с большей ранимостью последних в условиях несчастных случаев и тягот военного или мирного, но кризисного (см. период великой депрессии) времени. Причины повышенной СПЖ женщин в более благоприятных жизненных условиях неясны. Возможно, свою роль играет то, что они меньше курят (или курили), потребляют алкоголь и менее подвержены риску физических травм. Известно, что в период беременности гормоны защищают женщин от развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их иммунная система более эффективна. Названные обстоятельства защитного свойства утрачиваются в связи с менопаузой. Тем не менее из каждых четырех, достигших столетнего возраста, трое – женщины. В настоящее время все большее число исследователей и врачей признают, что выявляемые в разных ситуациях различия в характере реакций мужчин и женщин (например, при назначении определенных лекарственных средств) имеют биологическую основу. Недавние исследования показали, что в возрасте 65 лет и более среди женщин (согласно данным общего обследования) число лиц с ослабленным здоровьем выше, чем среди мужчин. И это несмотря на то, что в целом женщины отличаются большей СПЖ. Одно из предлагаемых объяснений этому обращает внимание на использование организмами названных полов разных адаптационных стратегий. Допускается, что стратегия женского начала состоит в сохранении жизни ценой потери некоторой части здоровья, тогда как стратегия мужского начала, напротив, исходит из посылки сохранения максимума индивидуального здоровья, допуская потерю жизни части представителей субпопуляции.

Демонстративны материалы повозрастного сравнения реакции мужчин и женщин из одной и той же популяции в виде изменения жизнестойкости в ответ

на действие определенного фактора среды. В частности, по группам белых мужчин и женщин, проживающих в США, с ростом плотности населения от штата к штату смертность повышается во всех обследованных возрастах безотносительно к полу. Выявляемая же положительная зависимость между интенсивностью смертности и среднегодовой температурой в штате в возрастном интервале 40-60 лет распространяется только на мужскую часть популяции и не выявляется в женской ее части в возрастной группе свыше 45 лет. Отмечаемые различия по норме реакции на определенный экологический фактор связаны, по-видимому, с особенностями биологии мужского и женского организма.

Нет сомнений в том, что совершенствование статистико-демографического подхода несет в себе перспективы, в частности, в плане конкретизации биологических механизмов и смысла демографических показателей, что будет способствовать лучшему взаимопониманию исследователей, работающих в биомедицинском и статистико-демографическом секторах геронтологии.

Не меньший интерес вызывают представления о видовой (ее называют также технической) продолжительности жизни (ВПЖ), т.е. количестве лет, которое человек (равно как и любое другое живое существо) в благоприятных условиях может прожить, будучи представителем определенного биологического вида. Межвидовые различия по длительности жизни отражают закрепленные в эволюции качественные характеристики биологической информации, сохраняемой в генофондах видов. Таким образом, речь идет о потенциально достижимой максимальной для организмов данного вида длительности жизни. Не вдаваясь в детальный анализ эволюционной стратегии относительно признака продолжительности жизни, отметим, что в процессе исторического развития возникали и существуют в одинаковой мере жизнеспособные виды животных, ВПЖ которых укладывается в диапазон от часов или суток до сотни лет и более. Для класса млекопитающих, например, разброс составляет 3 порядка (мышь живет 3 года, человек – свыше ста лет). По мере снижения ранга группы, диапазон сужается, достигая среди представителей, к примеру, отряда приматов, к которому относится и человек 1-го порядка. Рекордсменом по длительности жизни среди млекопитающих нередко называют слона (более 155 лет), а человек занимает 2-е место. Согласно другим источникам, слон (70 лет) и человек (более 120 лет) меняются местами. Абсолютное 1-е место среди животных принадлежит, по-видимому, некоторым морским двустворчатым моллюскам (220 лет) и гигантской черепахе (до 200 лет), хотя близкую цифру называют также для египетского стервятника.

Очевидно, что ВПЖ превосходит по продолжительности СПЖ. По мере изменений в условиях и образе жизни людей, в частности, в индустриально развитых странах, в минувшем столетии произошел значительный подъем СПЖ при сохранении показателей ВПЖ на прежнем уровне. Тенденция к сближению двух величин сохраняется, однако величина прироста прогрессивно снижается, причем совмещение показателей СПЖ и ВПЖ при неизменности величины последней в принципе невозможно, Существует мнение, что возможности наращивать СПЖ к настоящему времени для популяций людей из экономически развитых стран практически исчерпаны.

СПЖ как объект активных медико-социальных манипуляций достаточно понятна, тогда как ВПЖ (возможная максимальная достижимая для пред-

ставителей вида) в указанном плане остается загадкой. Действительно, на протяжении XX в. решительным образом изменились причины смерти людей. На рубеже столетий 3/4 смертей имеют в качестве причины сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, онкологические заболевания и пневмонии. История вида *H. sapiens* в XX в. дает основания думать, что даже если названные выше заболевания будут побеждены, порядок ВПЖ людей скорее всего не изменится.

Для уяснения роли старения в определении продолжительности жизни рассмотрим отношения между процентом выживающих индивидов и возрастом в гипотетических стареющей и нестареющей популяциях. При этом принимается, что в стареющей популяции число выживающих зависит от возраста, экспоненциально снижаясь после достижения определенных его значений. Этого не наблюдается в нестареющей популяции, где процесс вымирания возрастонезависим, что соответствует сохранению темпа или «силы смертности» на одном уровне в любом из возрастов. И нестареющие популяции подвержены вымиранию. Просто в них вероятность ухода особи из жизни не коррелирует с ее возрастом. Интересны результаты следующих расчетов. В нестареющей популяции людей при постоянном уровне смертности, характерном, в частности, для 20-летних, длительность жизни 2/3 ее членов должна составить около 150 лет, т.е. в 2 раза выше в сравнении с достигаемой сейчас в экономически развитых странах. Психосоциальные последствия такого положения трудно представить. Можно, во всяком случае, думать об ощутимой возрастной стратификации общества с выраженным разобщением (особенно в психологическом плане) представителей разных возрастных групп и геронтократии (власти пожилых и старых), провоцирующей социальную нестабильность (В.И.Донцов, В.Н. Крутько, А.А. Подколзин, 2002).

Динамика показателей повозрастного дожития в популяциях людей из экономически развитых стран в настоящее время в большей степени соответствует характеристикам дожития стареющей популяции с типичным трендом в форме «ректангуляризации» (приближение к прямоугольной форме) функции дожития. В начале XX в. это, однако, не было столь очевидным и характеристика дожития в немалой степени отвечала типичной для условно нестареющей популяции. Характер изменения формы кривых выживания от начала минувшего столетия к XXI в. указывает на прогрессивное снижение в определении продолжительности жизни роли в принципе случайных факторов (туберкулез, особо опасные инфекции и т.п.) и повышение роли биологических механизмов жизнеобеспечения, эффективности которых противостоит старение. Соответственно, увеличивается СПЖ, значения которой приближаются к значениям ВПЖ. Таким образом, реализуя комплекс мер, имеющих целью прирост СПЖ, можно рассчитывать на максимально полное использование все большим числом членов популяции биологического потенциала продолжительности жизни, определенного для вида H. sapiens ходом его эволюции. Вместе с тем было бы неверным ожидать, что когда-либо СПЖ сравняется с ВПЖ. Существует предел роста СПЖ в том случае, если значения ВПЖ сохраняются неизменными. По-существу, в сложившейся на настоящий момент ситуации наблюдается удлинение периода активного развития и молодости без изменения длительности старческого периода. Главная причина того, что СПЖ и ВПЖ никогда не сравняют-

ся, кроется в исходной генетической неоднородности популяций людей. Генотип каждого человека, а с ним и стартовая программа развития и жизнедеятельности, норма реакции на действие факторов окружающей среды индивидуальны. Следует также отдавать отчет в том, что достигаемый прирост лет не освобождает людей преклонного и старческого возраста от недужности и болезней старости. Первая, определяемая непосредственно процессом старения, с возрастом нарастает, тогда, как в отношении вторых можно ожидать не устранения, но лишь изменения спектра превалирующих заболеваний. В итоге проблема поддержания приемлемого уровня качества жизни человека по мере прибавления к ней лет, вытекающая из деструктивно-дезинтегративного характера процесса старения и присоединения болезней, сохраняет свое первостепенное значение, несмотря на увеличение СПЖ.

2.3. Физиологическое (нормальное) и патологическое старение

В геронтологической литературе много внимания уделено классификации форм старения, что неудивительно, учитывая высокую индивидуальную изменчивость по времени появления и скорости оформления в специфический комплекс признаков старческого фенотипа. Выше говорилось о старении физиологическом и экологическом, причем обе эти категории относятся к тому, что может быть названо нормальным старением, т.е случающимся в реальных популяциях людей, естественным образом отличающихся генофондами и условиями жизни. Учитывая наличие в геронтологии человека социального аспекта, среди лиц, возрастной процесс которых характеризуется как нормальный, могут быть выделены индивидуумы с так называемым успешным старением. Если исключить из рассмотрения наследственные болезни, квалифицируемые по ведущему симптомокомплексу как раннее старение (прогерия) и представляющие в контексте рассматриваемых вопросов самостоятельный интерес, то общепристарения, противопоставляемого старению нормальному, физиологическому. Так как научно аргументированные и экспериментально верифицированные представления о природе первичного (триггерного) звена в цепи возрастных преобразований биологических структур и организма в целом на настоящий момент практически отсутствуют, причину патологического старения лиц, лишенных явных генетически обусловливаемых дефектов, видят в неблагоприятном сочетании экологических, в том числе социоэкологических, факторов и образа жизни, не исключая, однако, индивидуальные генотипические особенности (см. кандидатные гены). На организменном уровне, где превалирует медико-биологический подход, проблема патологического старения корреспондирует с представлениями о биологическом возрасте, имеющем свои маркеры и методы рассчета, о которых речь пойдет ниже.

Позитивный вклад в научную разработку феноменов патологического и физиологического старения вносит статистико-демографический подход. Первую из них составляют умершие от различных болезней на фоне ускоренного или преждевременного, т.е. патологического, старения, собственно и приблизившего финал благодаря раннему истощению факторов жизнестойкости (гомеостатической стабильности, витальности). В соответствии с пониманием природы главной причины ускорения старения, связываемой с высокой степенью геронтогенности образа жизни, условий труда и быта, автор определяет рас-

сматриваемую форму как патологическое социальное старение. Очевидно, что корень зла может быть связан и с состоянием некоторых биологических механизмов (например, ранняя смерть от ИБС пациентов с семейными формами гиперхолестеринемии) или же наличием природных факторов риска, акселерирующих старение путем воздействия на эпигенетические биологические механизмы (низкая концентрация селена в почвах и водах региона). Вторая группа представлена лицами, у которых старение протекало с типичной для данных социальных и экологических условий скоростью, т. е. носило физиологический характер в том смысле, что механизмы жизнеобеспечения не испытывали перегрузок. Календарный возраст их истощения ниже совместимого с жизнью уровня соответствовал по времени биологическим возможностям среднестатистического генотипа в данной популяции. Названную форму автор называет нормальным социальным старением, отводя в снижении жизнеспособности организма преобладающую роль уже наследственности, и в частности норме реакции на условия жизни. Медицинская практика свидетельствует в пользу возможности организмов в рассматриваемом диапазоне возрастов эффективно противостоять разного рода воздействиям, могущим привести к смерти, несмотря на снижение вследствие процесса старения функциональных возможностей органов и систем. Продуктивным в этом отношении является, например, принцип фармакологической защиты при развитии сосудистой патологии сердца и головного мозга. Третью из выделяемых групп образуют лица. смерть которых наступила в связи с полным истощением приспособительных возможностей организма на фоне естественного угасания жизненных функций вследствие возрастного процесса. Масштаб указанных возможностей задается эффективностью и долгодействием генетически детерминируемых факторов анти-биостарения, а также кратностью резервирования структур и функций, определяющих низкую скорость старения ключевых функциональных систем. Лица названной группы располагают при жизни оптимальными по их вкладу в жизнеспособность генотипами.

Воспроизведенное выше распределение умерших по трем группам допускает ряд заключений общего порядка. Во-первых, оно выделяет старение среди факторов смертности и продолжительности жизни как самостоятельное явление. Это ориентирует медицину на необходимость учитывать одновременно как конкретные заболевания, так и возрастной фон, на котором развертываются патологические процессы (о трудностях, с которыми встречается гериатр при попытке разграничить в организме пожилого пациента изменения, обусловливаемые возрастным процессом, с одной стороны, и болезнями – с другой. Во-вторых, существенные параметры старения, прежде всего его скорость (по-видимому, начальная – см. компенсационный эффект смертности), зависят от генетической конституции (именно от конституции, а не от отдельных генов старения, возможно с приоритетом соответствующих кандидатных генов) организма, реализация которой в конкретные проявления возрастного процесса модифицируется в зависимости от степени геронтогенности природных и социоэкологических условий среды жизни. Последнее открывает перспективы активной регуляции процесса на основе представлений о норме реакции. В-третьих, большая часть популяции при приемлемых социоэкологических условиях характеризуется нормальным физиологическим старением. В-четвертых, выделяется особая группа индивидов-долгожителей, в отношении

которых можно предполагать оптимальное соотношение вклада генетических и средовых факторов в скорость старения. Одновременно для этой группы людей отмечается особый характер отношений между изменениями, вызываемыми в организме старением, с одной стороны, и общепатологическими процессами – с другой. Как свидетельствует И.В. Давыдовский, отличить структурные изменения, обнаруживаемые в старости, от изменений, связанных с различными болезнями, наблюдаемыми в старости и даже в пожилом возрасте, не удается. В рассматриваемом контексте интересна точка зрения, согласно которой долгожители становятся таковыми не потому, что они избегают болезней преклонного и старческого возраста, но вопреки этим болезням. Замечания, приведенные выше, еще раз обращают внимание на сложный характер проблем, связанных с зависимостью здоровья и качества жизни стареющего человека от возрастного процесса.

Статистико-демографический анализ, позволивший выявить среди умерших людей три описанные выше группы, дает возможность вновь на независимой от компенсационного эффекта смертности основе рассмотреть вопрос о продолжительности жизни как видовой детерминанте. Важно то, что и в этом случае расчеты дают близкие к приведенным ранее цифры – 88 лет для женщин и 86 лет для мужчин.

2.4. Биология продолжительности жизни и старения как комплексная научно-практическая проблема. Некоторые прогнозы

Продолжительность и качество жизни, определяемые за пределами основного репродуктивного возраста в немалой степени темпом старения, характеризуют каждый организм персонально, отдельно от других и, таким образом, являются сугубо индивидуальными признаками. Именно поэтому исследованиям в области геронтологии долгое время был присущ организмоцентризм с концентрацией в последние десятилетия внимания на изучении возрастного процесса на суборганизменных уровнях – макромолекулярном, субклеточном, клеточном, клеточно-популяционном (тканевых систем). Вместе с тем зависимость индивидуальных особенностей конкретного онтогенеза, являющихся следствием генетической конституции и условий, в которых осуществляется развитие и жизнедеятельность, требует расширить область интересов геронтологов с выходом на надорганизменные уровни – популяционный и экосистемный. Необходимость такого выхода очевидна, прежде всего, в связи с наличием факторов риска. Действительно, вероятность оказаться носителем фактора риска ускоренного старения генетической природы определяется особенностями гено (алело) фонда родительской популяции. Вероятность фенотипической реализации генотипических факторов риска, различающаяся от популяции к популяции, нередко зависит от этнических, социокультурных, религиозных установок и традиций отдельных групп людей, оказывающих и в наши дни немалое влияние, в частности, на подбор брачных пар (близкородственные браки, религиозные, экономические, образовательные цензы). Источником экзогенных факторов риска является окружающая среда, условия в ареале расселения популяции, а для человека – образ жизни, нередко исторически связанный с климато-географическими характеристиками мест обитания. Сфера изучения биологических аспектов старения расширилась и в настоящее время включает в себя

весь диапазон проявлений жизни, встроенных в возрастной процесс – от макромолекулярных до экосистемных и биосферных. Очевидно, что выход на надорганизменные уровни создает новые ориентиры прежде всего для профилактической практической геронтологии, стимулирует подключение к решению конкретных вопросов специалистов немедицинского профиля. Несмотря на расширение сферы научно-практических интересов геронтологии, примат организма в исследованиях старения и продолжительности жизни, особенно медико-биологических, сохраняется в полной мере. Жизнеспособность, зависящая в том числе от эффективности механизмов анти-биостарения, характеризует отдельно взятую особь или индивида персонально. Именно на уровне организма происходит интеграция действия всей совокупности факторов, влияющих на старение и выживаемость: генетических, экологических, для человека – социо-экологи-ческих, относящихся к любому из уровней организации живых систем и жизни в целом. В методологическом плане присутствие в проблеме старения, наряду с организменным, онтогенетическим также популяционного и экосистемного аспектов требует объединения двух традиционных, но мало связанных еще в недалеком прошлом направлений – медико-биологического и статистико-демографического.

В соответствии с изложенным выше старение следует воспринимать как универсальный (обязательный в живой природе, однако проявляющий себя в наиболее типичной форме в мире многоклеточных) биологический феномен, носящий системный характер, вбирающий в себя закономерные, прогрессирующие с возрастом деструктивно-дезинтегративные изменения структур, функций, биоритмов, информационных, энергетических и вещественных потоков, организующих и составляющих суть жизненных процессов. В природе, среди прочих структур и систем, наличие которых отражает многоуровневый характер иерархической конструкции жизни, в контексте геронтологических проблем центральное место отводится организму. Собственно говоря, именно он и стареет, реализуя и аккумулируя в своем индивидуальном развитии указанные выше изменения. В связи с этим три обстоятельства воспринимаются как важные. Во-первых, организм представляет собой отграниченную в пространстве целостную, самоуправляемую, саморегулируемую, самоподдерживаемую благодаря самообновлению конструкцию. Отмеченное акцентирует внимание на генетических и эндогенных метаболических предпосылках старения и продолжительности жизни. Во-вторых, организм не может существовать вне постоянного взаимодействия и равновесия с факторами, по отношению к нему внешними, – изменчивыми условиями окружающей среды, с чем связано наличие экологических предпосылок старения и ПЖ. Роль экологических предпосылок многократно возрастает в связи с наличием третьего обстоятельства. Существенные стороны жизнедеятельности организма, равно как и его взаимодействия со средой жизни, зависят от включенности в единое вещественно-энергетическое поле планеты и солнечной системы и подчинены достаточно строгой временной схеме, что проявляется в ритмичности и взаимосогласованности физиологических параметров, поведенческих реакций, других важных в биологическом отношении событий в популяциях и экосистемах. Таким образом, для того чтобы стратегия активного и целенаправленного вмешательства в возрастной процесс с целью воспрепятствовать развитию его негативной ком-

поненты в виде старческих проявлений могла рассчитывать на успех, соответствующие программы по сути своей и широте научно-практического охвата проблемы должны иметь выраженный многоуровневый и междисциплинарный характер. Конечная цель при этом состоит в том, чтобы, спроецировав на организм действующие факторы различающихся по точкам приложения медико-биологических и социальных технологий, достичь оздоровления, задержки и обращения старения, увеличения длительности и качества жизни отдельных реально существующих людей. Здоровье, качество и предстоящая продолжительность индивидуальной жизни человека преклонного возраста определяются не только возрастными изменениями, но и конкретной патологией. Это очевидное обстоятельство обусловливает также необходимость учета указанной стратегией специфических гериатрических задач.

Современное состояние геронтологии как научно-практической дисциплины позволяет сделать некоторые прогнозы. Обычно они характеризуют такой показатель, как продолжительность жизни, по отношению к которому старение выступает в роли лимитирующего, в известной степени регулирующего фактора. Способы воздействия на организм, позволяющие достичь прогнозируемых значений длительности жизни, различаются в зависимости от того, идет ли речь о средней, видовой или максимальной индивидуальной длительности жизни. Предполагается, что путем оптимизации социально контролируемых параметров среды обитания и образа жизни решается задача увеличения исключительно СПЖ, причем до значений в 70-80 лет (согласно иному мнению, благодаря сошюэкономическим мерам к 2040 г. средняя продолжительность жизни может достигнуть 90 лет). В силу ряда теоретических предпосылок, находящих экспериментальное подтверждение, допускается, что при высоком уровне жизни и медицинского обслуживания приведенные цифры могут возрасти примерно на 10 лет, если путем выработки адаптации к высокогорью, холоду, гипоксии удерживать высокое содержание в клетках митохондрий. Возможен и дальнейший рост рассматриваемого показателя, однако лишь после того, как будут найдены способы увеличить ВПЖ (разрыв в значениях СПЖ и ВПЖ неустраним), что связано с приобретением контроля над процессом старения. Изменяя некоторые позиции образа жизни (диета, двигательная активность, меры против зашлакованности), используя определенные классы фармакологических средств (биостимуляторы, геропротекторы), возможно, согласно мнению ряда авторов, поднять планку ИПЖ на 10-20%. т. е. довести максимальный календарный возраст «среднего» человека до 130-140 лет сравнительно с зарегистрированными на настоящий момент в исключительных случаях 120-130 годами. Перспектива увеличения ВПЖ (атакже, видимо, и ИПЖ) связывается с фундаментальными изменениями либо структуры онтогенеза, либо биологического потенциала механизмов антибиостарсния. В частности, значения ВПЖ демонстрируют отчетливую корреляцию с возрастом наступления половой зрелости, развитием важнейших факторов анти-биостарения: репарации повреждений ДНК, антиоксидантных систем, стволовых клеток. Так, выдерживая крысят на низкокалорийной диете, что результируется в избирательном удлинении препубертатного периода постнатального развития, удается увеличить продолжительность жизни животных в 2 раза. С другой стороны, исключительно близкие друг к другу по ассортименту структурных генов шимпанзе и человек различаются по макси-

мальной зарегистрированной ИПЖ более чем в два раза. Совпадающий порядок различий (25 и 40 ед/ мг белка ткани) характеризует двух названных представителей отряда приматов по активности супероксиддисмутазы, ключевого фермента антиоксидантной системы. Вместе с тем продолжительность препубертатного периода у них совпадает: половая зрелость достигается в возрасте от 12-13 лет. Предполагается, что, осуществляя комплекс мероприятий, результирующихся в изменении скорости старения, повышении эффективности факторов антибио-старения, оптимизации условий, образа жизни и медицинской помощи, гипотетически можно ожидать увеличения ИПЖ людей до 200-300 лет. К разряду недостижимых относится, однако, цель, иногда формулируемая геронтологами: «Жить вечно, оставаясь молодым». Для этого необходимо было бы остановить процесс индивидуального развития.

РАЗДЕЛ 3. ГЕРОНТОЛОГИЯ. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Моменты рождения и смерти индивида соединены процессом его жизни. Этот процесс включает стадию становления зрелого человека-стадию созревания — и стадию инволюции, увядания, старения. Стремление к познанию сути старения выливалось в накопление и обобщение соответствующих наблюдений. Так формировалась база для создания особой области знания - геронтологии.

3.1. Геронтологические представления до современной медицины

Медицина как составная часть человеческой культуры начинает свою историю со времен Древнего Китая, Древней Индии, стран Средиземноморья. Сведения о демонической, культовой, кастовой медицине пришли с Востока через Древний Иран и Египет в Месопотамию, Древнюю Грецию. В мировой литературе много произведений, в которых характеризуется античная медицина. Жизнь старых людей в странах с культовыми традициями охранялась соответствующими заветами и гарантиями, уход за престарелыми больными входил в обязанности родственников и служителей религиозных культов. Лечение больных проводилось по возможности с учетом возраста.

В знаменитых приложениях к священным книгам Древней Индии, названных «Аюр Веда» (X-V вв. до н.э.), содержатся ценнейшие сведения о медицине того этапа истории. Их медицинская тематика содержит и геронтологические аспекты. В частности, гигиенические рекомендации были рассчитаны на продление жизни старых людей.

Старение как переход от активной деятельности к дряхлости, а от нее к кончине человек воспринимал как естественное явление. Затем уход из жизни был отнесен к могучей силе богов. Они могли сохранять жизнь человека, могли и лишить его жизни. В одних воззрениях болезнь и смерть рассматривались как наказание, в других – смерть посылалась по воле богов, ибо душа человека перемещалась в другой мир. Попытки научного познания смерти увенчались появлением науки об умирании – танатологии. Возникали и намерения научно объяснить процесс старения. Закладывались самые общие начала науки геронтологии (или ее предвестники, своего рода предтеча), с которой совмещались опять же наиболее общие начала науки о лечении лиц старческого возраста – гериатрии. Вместе с тем прочно сохранялась раздвоенность восприятия человеческой жизни. Уже в древней индийской философии неизменно признается су-

ществование души, которая уходит из жизни вместе с телом, и наличие во Вселенной некоего универсального духа, создающего новую душу у потомка умершего. А если душа воплощается в теле, значит ему должен быть создан особый почет, поскольку без тела нет души. Перевод указанной парадигмы в сферу медицины требовал от жрецов неукоснительного внимания к совершенствованию тела (йоги), к его оздоровлению и сохранению. Тексты «Аюр Веда» в немалой степени отражали постулаты этого религиозного учения.

Древнеиндийская философия была знакома корифеям античного мира. Однако ни софисты, ни эпикурейцы, ни стоики не воспринимали ее канонов: человек рассматривался как телесно-духовное существо, как микрокосмос, как неотделимая составная часть природы – макрокосмоса. Греческий ученый Протаргол признавал человека вершиной мирового творчества, мерой всех вещей. Призыв Сократа к человеку – познай самого себя. Платон возрождал деление человеческого «Я» на смертное тело и бессмертную душу, которые сосуществуют при жизни. Согласно его воззрениям, философское и материализованное медицинское отношение к человеку не должны совмещаться. Аристотель выступал с призывом монистического подхода к человеку, несмотря на то, что в истории религиозных верований приоритет неизменно отдавался духовному, а материальное бытие человека отодвигалось на второй план. Аристотель был первым мыслителем, который доказывал неотделимость средств духовного воздействия на человека – речи и письма – от материального субстрата. Философия Аристотеля переводила понятия о теле человека, его здоровье и болезнях на почву научного мышления. Философские дискуссии Древней Эллады на протяжении IV-I вв. до н. э. оказали реальное влияние на развитие медицины. Она освободилась от абсолютизации демонического, культового наследия, преодолела ремесленную замкнутость. Наблюдения, мышление, опыт – вот тот путь, который был избран медиками и результаты которого воплотились в историческом триумфе Гиппократа – отца медицины. Он доказывал, что существование человека зависит от условий жизни и качества окружающей среды. Учет потусторонних сил не входит в компетенцию врача. Индивидуальный подход к больному становился аксиомой врачебной практики. Гиппократ не мог не затронуть и стратегию медицинского мышления в отношении больных пожилого возраста. Для сохранения их здоровья нужно заботиться об их питании, защите от неблагоприятных климатических воздействий, раннем выявлении и лечении недугов. Бескорыстный уход за старыми людьми – залог их долголетия. В трактате «О здоровом образе жизни» Гиппократ неоднократно подчеркивал важность своевременных мер профилактики заболеваний старых людей, к которым он относил тех, которым более 40 лет.

Рождение новой эры шло под знаком политического господства Древнего Рима. В Римской империи жизнь человека официально подразделялась на отчетливые возрастные периоды. Выделяли отрочество – до 17 лет, молодость – до 46 лет (возраст увольнения с военной службы) и старость (от 60 лет). Отрезок жизни между завершением периода молодости и началом периода старости определяли как преклонный возраст. Отношение римлян к гражданам, достигшим старости, иллюстрирует название верховного органа власти империи – сенат, что означает «собрание стариков». Известным оратором и писателем, имя которого дошло до наших дней, Марком Туллием Цицероном-написан трактат

«О старости», тон которого в целом общефилософский. В нем автор указывает на старость как на естественный возрастной период. В представлениях большинства людей, рассуждает Цицерон, названный период отмечен негативными признаками (болезни, потеря памяти, утрата привлекательности, невнимание юности и др.). С другой стороны, и данное обстоятельство он рассматривает как, безусловно положительное – это уважение, оказываемое старым людям народом и молодежью. Цицерон отмечает, что молодежь болеет чаще и тяжелее, а смерть приходит в любом из возрастов. Старость должна быть разумна: она не должна ни «хвататься за жизнь», ни покидать ее «самовольно». Что касается практической стороны, то из хроник известно, что сам Цицерон регулярно занимался гимнастикой, растирался, ел немного, ежедневно, причем фиксированное число раз, совершат прогулки.

Тем не менее, общее заключение историков сводится к тому, что медицинские школы Древнего Рима в основном заимствовали идеи и методы эллинских наук и не привнесли чего-либо принципиально нового в представления о старении.

За распадом Римской империи последовал длительный период Средневековья (IV-XV вв.), обычно рассматриваемый как неплодоносный, застойный этап в истории Европы. Для истории геронтологии имеют значение труды некоторых врачей того периода. Арнольд из Вилланови. автор трактата «О сохранении молодости и отдалении старости», стоял на позициях гуморальной медицины. Болезни старых людей он объяснял дефицитом и диспропорцией влаг организма. Укреплению здоровья способствуют рациональное питание, хорошее настроение, умеренные физические нагрузки, втирание мазей, задерживающих расходование тепла. Для борьбы с признаками старения Арнольд рекомендует порой пикантные средства. Так, чтобы избавиться от поседения волос, нужно раз в месяц вызывать рвоту, удаляя из организма «жидкую флегму», еженедельно с помощью клистира освобождаться от флегмы действием соков листьев бузины и лебеды с добавлением в клизму «священного средства». Старость отдаляется употреблением в пищу воды «чистейшего золота». Возвращению молодости способствуют «изгнание тяжелых мыслей и печалей», дозированные движения, «заботы об очищении сердца» и другие меры вплоть до употребления пиши, сваренной в золотом сосуде.

Средние века не внесли существенно нового в биологию и медицину. Появившееся специальное учебное заведение для подготовки врачей (Салерно, IX в.), медицинские факультеты университетов, в том числе и старейшего – в Падуе (XIII в.), оставляли без внимания геронтологические аспекты. Превалировало увлечение хирургией, большое внимание уделялось инфекционным болезням, что объяснялось разгулом опустошительных эпидемий. Заслугой медицины Средневековья была организация первых больниц, которые поначалу не были профилированными и создавались как богадельни.

В этот период превалировал научный прогресс в арабском мире. Ибн Сина (980-1057), следуя учению Гиппократа, напоминал в «Каноне врачебных наук» о том, что старики и люди, «похожие на них», зимой страдают больше других, а летом их можно видеть бодрыми и сильными. Очевидно словесное сходство с изложением Гиппократа, писавшего, что образ жизни человека должен соответствовать возрасту, телосложению, времени года, что старым людям лучше живет-

ся летом и в начале осени, а зима приносит много болезней тем, кто перешагнул 40-летний рубеж. Ибн Сина рекомендовал старикам принимать теплые ванны, придерживаться молочной и рисовой диеты, пить козье молоко, больше спать.

В XVI в. тяжелые условия жизни для большинства населения сопровождались высокой заболеваемостью и ранним постарением. Пациентами лекарей становились еще сравнительно молодые люди, превратившиеся по физическому статусу в стариков. В этом веке большое звучание приобрела проблема продления жизни работоспособных людей, трудом которых создавались жизненные блага. Поощрялись публикации врачей, не только умевших лечить, но и требовавших улучшения условий жизни. Учреждай не ь приюты и госпитали для старых людей, в больницах общего профиля для них отводились специальные палаты. Увеличилось количество образованных лекарей, что обусловило высокий спрос на медицинскую литературу, в том числе по лечению больных старческого возраста. Итальянец Габриель Жерби вошел в историю геронтологии как автор первой книги о сохранении жизни, восстановлении здоровья и оздоровлении среды трудящейся части населения. В ней, напечатанной на латинском языке в Риме в 1489 г. под названием «Геронтокомия» (от «геронто» – старческий и «комиум» – приют), автор поделился опытом создания домов призрения для стариков и призвал соотечественников к благотворительности и сердолюбию. Примеру Жерби последовал немецкий врач Штромер фон Ауэрбах, издавший в 1537 г. на немецком языке трактат «Некоторые медицинские сведения о старости». Книга Д. Помиса «Краткий обзор вопроса о предупреждении болезней стариков и их лечении» воспринималась как наставление для лекарей и больных.

В России закладка фундамента под осмысление сути и значимости феномена старения шла несколько иным путем. Одним из первых свидетельств внимания к этим вопросам является сборник «Пчела» (рукописный пергаментный список, XIV в.). В нем, в частности, отмечено, что «преждевременной смерти способствуют болезни хронические».

В конце XIX в. деятели общественной медицины России обнародовали факты высокой смертности среди населения страны, связанной с преждевременным старением из-за тяжелых условий жизни. По этому показателю Россия занимала первое место среди европейских государств. Было предпринято ряд мер, но до коренных преобразований дело не дошло, и большинство российского населения по-прежнему оставалось лишенным здоровой старости. Вместе с тем с учреждением в стране земской медишш стали реализовываться некоторые меры по обслуживанию сельского населения (создание фельдшерских пунктов, строительство! больниц, улучшение гигиенических условий, создание противоэпидемической службы). Однако для ощутимых успехов в оздоровлении подавляющей массы людей, заметных сдвигов в продлении жизни тружеников городов и сел. Одних общественных усилий было недостаточно. Требовались радикальные государственные реформы.

3.2. Становление геронтологии как науки. Эволюция концепций

Геронтологическое направление в медицине до **XVIII** в. не могло обрести подлинно научной основы. Между тем XIX в. был отмечен поистине революционными достижениями в области естествознания. Открытие клеточ-

ного строения живых структур, эволюционная теория Дарвина, развитие учения о внутренней среде организма, пропаганда теории нервизма не могли не отразиться на мышлении врачей. Рождались новые медицинские науки.

Старые геронтологические представления уже не могли удовлетворить новых научных тенденций в медицине, назрела необходимость рассмотрения феномена старения с естественно-исторических позиций с применением иных подходов. Одним из первых на этот путь ста И.И. Мечников. Его взгляды на старением условия увеличения продолжительности жизни совпадали с воззрениями немецкого ученого А. Вейсмана. Появление в печати их трудов знаменует зарождение научной геронтологии, Кстати, именно И.И. Мечников предложит термин «геронтология».

В XX в. по геронтологической проблематике накоплен огромный материал. В первой четверти века в США разразился подлинный бум по этим вопросам. Его инициировали идеи омоложения и продления жизни, порожденные опытами Штейнаха и С.А. Воронова, выдвигаемые и продвигаемые, правда, без достаточно глубокой фактологической проработки. В 1907 г в Нью-Йорке появилась книга К. Майнот по проблемам роста, старения и смерти. В 1915 г. в Чикаго вышел в свет труд К. Чайлда, где повествование о старении сопровождалось рассуждениями о продлении жизни, омоложении и реанимации.

В начале 1920-х годов был издан солидный труд по геронтологии под редакцией Э. Коршельта, вышедший в России на русском языке в 1925 г. В нем подробно цитировались зарубежные источники, но русскоязычные публикации в библиографии отсутствовали. Между тем российским медикам принадлежит, по-видимому, приоритет в проведении одних из первых в мире крупномасштабных, осуществляемых по специальной программе геронтологических исследований. Так, в 1889 г. в Санкт-Петербурге по инициативе и под руководством СП. Боткина были обследованы 2620 лиц пожилого и старческого возраста с опубликованием через год систематизированных материалов.

В 30-х годах XX в. центр отечественных геронтологических исследований установился на Украине. В Киеве и Харькове усилиями А.А. Богомольца, Р.Е. Кавецкого, А.В. Нагорного, М.С. Мильмана возникла авторитетная школа геронтологов. С 1938 г. регулярно проводились конференции и симпозиумы по проблемам геронтологии, печатались научные сборники, выходили новые книги. Исследования были прерваны Великой Отечественной войной. Возврат к геронтологической тематике имел место в 1960-е годы, чему способствовало создание Института геронтологии и экспериментальной патологии в Киеве под руководством ученика А.А. Богомольца патофизиолога Н.Н. Горе-ва. Уже в 1962 г. институт выпустил первый сборник научных трудов «Функциональные и морфологические показатели старения». На протяжении 1962-1966 гг. был проведен ряд конференций и симпозиумов. Как и в довоенные годы, доминирующее положение в исследованиях занимала проблема «Биологические основы старения организма». На базе клиник института изучались вопросы ускоренного (преждевременного) старения и особенностей течения заболеваний лиц пожилого и старческого возраста.

Государство поощряло геронтологические исследования. Не будет преувеличением сказать, что по глубине проникновения в методологию геронтологии

отечественные авторы занимали авангардное место. Об этом свидетельствует изданная в 1966 г. превосходная монография И.В. Давыдовского «Геронтология». К такому же выводу приводит и анализ трудов Д.Ф. Чеботарева, В.В. Фролькиса и др.

Теоретическое наследие XIX-XX вв. в области геронтологии может быть суммировано следующим образом. Два ключевых термина – старение и старость – составляют сущность геронтологии. Старение как феномен жизни относится к категории времени. Старость как явление характеризуется особыми структурно-функциональными взаимосвязями элементов целостного организма. Старение и старость неразделимы как процесс и как результат. Старческие изменения становятся очевидными и нарастают в пострепродуктивном периоде онтогенеза, хотя о синхронизации обоих процессов – утраты репродукционной способности и общего увядания организма – речь не идет.

Морфогенез имеет место на протяжении всей жизни человека, изменения структур на этапах увядания и старения совмещаются с проявлениями детерминации и интеграции, метаплазии и дифференциации, и все-таки скорость роста снижается по мере старения, что является одним из признаков возрастных изменений.

Правомерно полагать, что онтогенез предстает в виде двух этапов – эволюционного и инволюционного. Такое разделение вытекает из противоречивости хода развития организменных систем на протяжении жизни индивидов. До 25-30 лет человек развивается в восходящем направлении – это в целом прогрессивное развитие. Достигнув пика, оно продолжается по горизонтали, а затем приобретает инволюционный характер. Логичным кажется утверждение о том, что о процессах роста и дифференцировки на этапах старения («обратного развития») говорить некорректно, но такое мнение ошибочно. Все свойства живого в старости сохраняются, меняется их направленность, диапазон, результативность.

Старение – этап индивидуального развития. Обветшалый афоризм — старение начинается с момента рождения – не лишен оснований, но прагматически бесполезен. Более корректным представляется определение Гегеля, согласно которому жизнь как таковая несет в себе зародыш смерти.

3.3. Современная геронтология. Новые подходы

На рубеже XX-XXI вв. приходится признать, что классический подход в оценке сущности старения, отдававший на разных этапах приоритеты тому или иному биологическому феномену или механизму, высветив много фактов и породив несколько сотен феноменологических гипотез, реально не дал главного результата – ответа на вопрос, что же представляет собой биологическое старение как особое закономерное явление в мире жизни. Для современного этапа развития представлений о природе старения людей типично осознание того, что его механизмы заложены в самой сущности жизни человека как биологического объекта. Указанное заключение вытекает из известного обстоятельства, что в качестве абсолютного и неотъемлемого признака старения фигурирует такой интегральный показатель, как прогрессивный рост вероятности смерти. При этом форма кривой вымирания, по крайней мере, среди многоклеточных животных, не зависит от систематической группы (тип, класс и т.д.), к которой они принадлежат, или уровня их морфофизиологической организации. Это означает, что старение как биологический феномен связано с фундаментальными моментами организации и временной динамики живых систем как таковых, причем настолько, что его следует рас-

сматривать в качестве одной из сторон или свойств жизни.

Отметим, впрочем, что ряд современных авторов высказываются в пользу известной пластичности кривых смертности в популяциях как животных, так и людей. Сугубо предположительно, в качестве причин такой пластичности называют влияние внешних факторов и/или особенности генетического плана при исключении в некоторых случаях из списка причин собственно старения. Приведенное мнение, и с этим соглашаются его сторонники, на настоящий момент не подкреплено сколько-нибудь достаточным количеством наблюдений.

В связи с представлениями о старении как об универсальном явлении, характеризующим живые формы (возможно, за исключением прокариот; в область интересов биологии старения начинают проникать представления о жизни как о планетарном механизме, возникшем в процессе развития Земли, наиболее эффективно решающим задачу ускорения, а через него стабилизации глобальных вещественно-энергетических круговоротов и потоков (вспомним феномен биогенной миграции атомов). Исторически эти представления, обозначенные и плодотворно разрабатывавшиеся В.И. Вернадским, имеют геохимические корни. К принципиальным характеристикам гиперциклов, элементарные примеры которых дает химия (окисление малоновой кислоты броматом калия, катализируемое солями церия – реакция Белоусова-Жаботинского). относится способность к самоорганизации, реализуемая в неравновесных термодинамических условиях на основе автокатализа. Особенностями «биологического гиперцикла» или земной жизни, вполне удовлетворяющей отмеченной выше характеристике, являются также вещественно-энергетическая открытость, сложность участвующих в нем молекул (белки и нуклеиновые кислоты), к тому же наделенных свойством специфичности, а также матричный механизм репродукции (самовоспроизведение! и естественный отбор. Два последних момента служат основой исторического развития живой природы, порождающего формы, не только приспособленные к выживанию и участию в вещественно-энергетических круговоротах (адаптивная эволюция), но и с прогрессивно усложняющейся структурой, повышающимся уровнем морфофизиологической организации (прогрессивная эволюция). Последнее является условием роста скоростей биогенной миграции химических элементов и, следовательно, объема геохимической работы, выполняемой живыми организмами. Необходимой предпосылкой биологической эволюции (включая прогрессивную составляющую), является отбор на жизнеспособность (самосохранение во времени, расселение в пространстве) и эффективность биогеохимической функции среди различающихся по своим характеристикам дискретных форм (организмов), поколения которых сменяют друг друга. В силу отмеченного в мире жизни существует противоречие, неразрешимость которого делает невозможным бессмертие отдельно взятых особей, – между беспрерывным существованием жизни как явления на протяжении трудновообразимых по длительности отрезков времени (более 3,6 млрд. лет на фоне неоднократных изменений климато-ландшафтных и иных условий) и скромными сроками существования отдельных организмов. Универсальным феноменом, обусловливающим неизбежность смерти при существовании даже в самых комфортных условиях и. таким образом, смену поколений, является старение, воспринимаемое также как внутренне присущая живым формам и неизбежная утрата жизнеспособности во времени.

Беспредельно долгое существование нестареющей жизни обеспечивается процессом ее исторического развития путем смены конкретных форм – стареющих и погибающих организмов.

Способность к самоорганизации открытых систем в сильно неравновесных условиях, о чем применительно к жизни шла речь выше, характеризует класс так называемых диссипативных (отлат. *dissiper* – рассеивать, растрачивать) объектов. Сохранение таких объектов во времени осуществляется в связи с поглощаемой извне и пропускаемой через себя энергией, часть которой расходуется на создание и поддержание собственной организации. Общепринята точка зрения, что старение соответствует фазе жизненного цикла, отличающейся прогрессивным снижением эффективности использования энергии в целях сохранения структуры живого объекта. Последнее результируется в нарастании хаоса (или росте энтропии, 2-й закон термодинамики) на всех структурных уровнях организма, который оформляется (самоорганизуется) во время продуктивной фазы индивидуального развития согласно видоспецифичной генетической программе.

Здесь уместно внести уточнение. Строго говоря, в биосфере Земли, наряду со смертными и стареющими формами, присутствует группа организмов, жизнь которых также конечна, однако на них не распространяется феномен старения. Это простейшие существа – неделящиеся вегетативные формы бактерий, споры, возможно, некоторые одноклеточные. В связи с отмеченным интересно следующее толкование природных корней старения. Принципиальное различие в организации простейших живых существ обозначенного типа и стареющих многоклеточных организмов состоит в том, что у первых жизненно важные структуры представлены уникальными образцами (единичными экземплярами), тогда как у вторых – эти структуры представлены большим или меньшим числом однотипных в функциональном плане повторов, например клетками известного типа, организованных по органам в виде структурно-функциональных единиц (принцип многократного резервирования). В соответствии с развиваемым представлением строению многоклеточного организма наиболее соответствует модель многократно резервированной системы, причем на всех уровнях структурно-функциональной организации, другими словами, относительно практически всех жизненно важных структур системы. Действительно, многократно повторены в геноме гены, контролирующие жизненно необходимые всем клеткам параметры – рибосомных и транспортных РНК, гистоновых белков. Даже трети заложенного в онтогенезе количества нефронов в почках или альвеол в легких человека вполне достаточно для обеспечения функциональных запросов организма в обычных условиях существования. В ряде органов и после рождения, благодаря сохранению так называемых региональных стволовых клеток, активны гистогенезы, что также можно рассматривать как один из факторов резервирования функций. Примечательно, что старение организма сопровождается снижением количества таких клеток. Параллельно происходит угасание продуктивного потенциала в связи с истощением клеточного ресурса, с которым связано резервирование. Очевидно, что в первом случае поломка уникальной структуры приводит сразу же к функциональной несостоятельности и гибели организма. Во втором случае поломка части из совокупности идентичных структур лишь снижает функциональный потенциал. Накопление однотипных дефектов во времени ведет к все

более ощутимому падению соответствующей функции, что, собственно, и характеризует феномен старения. Можно сказать, что наступающая благодаря старению смерть сложно устроенного организма готовится благодаря снижению в процессе существования зарезервированного в продуктивной фазе индивидуального развития функционального потенциала вследствие серии деструктивных актов, провоцируемых внешними и внутренними факторами. Жизненный цикл такого организма, образно говоря, представляет собой движение от фазы достаточного здоровья (молодой зрелый организм) через ряд состояний его снижения (старение) к финалу. Косвенным аргументом в пользу приведенной точки зрения является то, что в сравнении с короткоживущими видами именно у представителей долгоживущих видов признаки старения выражены наиболее отчетливо.

Развиваемые представления, вытекая из восприятия природы жизни как фактора ускорения и стабилизации планетарного гиперцикла, объясняют причину «заинтересованности» в присутствии в биосфере высокоорганизованных организмов и, следовательно, в обязательности прогрессивной составляющей эволюции, обусловливающей рост уровня структурно-функциональной организации живых конструкций. По достижении определенных высот такой организации неотъемлемым атрибутом жизненного цикла становится старение, «гарантирующее» конечность существования живых форм во времени и смену поколений. Указания на природу биомолекулярных, клеточных и системных явлений, закономерная и совокупная реализация которых в процессе существования особи или индивида наполняет старение реальным биологическим (да и медицинским) содержанием, мы находим в феноменологических гипотезах старения, в частности, свободнорадикальной, мутационной, митохондриальной и др.

Выше проводилась мысль, что феноменологические гипотезы старения (включая современные молекулярно- и клеточно-биологические) не раскрывают его сути. Вместе с тем бесспорное утилитарное значение проникновения в существо конкретных молекулярно-клеточньк основ жизнеобеспечения состоит в том, что соответствующие знания определяют ориентиры для практических мероприятий, направленных на сдерживание и профилактику старения (В.И. Донцов, В.Н. Крутько и А.А. Подколзин, 2002). Так, к признанным факторам антибио старения относятся внутриклеточные анти-оксидантные системы, системы молекулярной репарации повреждений ДНК. Движение в обозначенном направлении уже сейчас реализовалось в появлении особого семейства препаратов – геропротекторов, обладающих антиоксидантным эффектом. В связи с отмеченным можно согласиться с мнением, что оформление геронтологии в качестве полномасштабной научно-практической дисциплины не могло состояться раньше, чем обрели самостоятельность и «вездесущесть» молекулярная и клеточная биология.

Областью специального внимания геронтологов рубежа столетий становятся нанотехнологии (1 нм = 10-9 м). И хотя специфические задачи требуют конкретизации и поисковых разработок, хочется верить экспертам в том, что, по крайней мере, отвечающее одному из признанных нанотехнологических направлении, изготовление специфических молекулярных роботов (nanites) размерами менее 1 микрона, отслеживающих в качестве сенсоров состояние внутриклеточных процессов, вносящих коррективы в случае отклонений в молекулярном гомеостазе, «ремонтирующих» внутриклеточные структуры, например нитоскелетные, путем замены органических элементов на более прочные из других материалов и т.п. –

это дела нескольких ближайших десятилетий. Соответствующие наработки не могут не найти применения в геронтологической и гериатрической практике.

Формирование представлений о сути и роли в технологии жизни феномена старения, с одной стороны, равно как познание в целях практического использования сущности молекулярных, клеточных и системных биомеханизмов, от состояния которых зависит скорость, объем и содержание возрастных изменений, с другой – характеризует настоящую историю геронтологии.

РАЗДЕЛ 4. **БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ. ОБЩИЙ АСПЕКТ**

4.1. Проблема старения: эволюционный контекст

Анализ старения с эволюционных позиций означает раскрытие генетических механизмов, регламентирующих возрастную динамику организма с особым вниманием к пострепродуктивному периоду жизни. Поскольку интегральным результатом возрастных изменений является снижение жизнеспособности особи вплоть до состояния, несовместимого с жизнью, в старении можно видеть биологический инструмент ограничения длительности жизни особи. В таком случае его эволюционные аспекты допустимо рассматривать в связи с эволюцией видовой продолжительности жизни (ВПЖ).

С самого начала важно определить ракурс рассмотрения проблемы эволюции ВПЖ. Действительно, она может восприниматься, с одной стороны, как отдельный признак, который благодаря самостоятельному адаптивному значению подпадает под непосредственное действие естественного отбора. С другой стороны, ВПЖ допустимо квалифицировать как обобщающий показатель, отражающий состояние и временную динамику многих признаков (явлений, механизмов), а также характера их взаимодействия и взаимовлияний в целостном организме в процессе индивидуального развития. Признание за ВПЖ самостоятельного приспособительного качества, обусловленного, например, удлинением репродуктивного периода долгоживущих видов или же, напротив, быстрой сменой поколений короткоживущих видов, ориентирует на поиск специального генетического механизма. Последний следовало бы отождествить с генетической программой, контролирующей важные параметры процесса старения, в частности его скорость и начало.

У сторонников детерминистского подхода указанная постановка вопроса сомнений не вызывает. Системой генов программируются все элементарные морфогенетические процессы, определяющие индивидуальное развитие организмов, включая старение и смерть. Серьезным контраргументам указанному взгляду является положение о том, что морфофункциональные изменения, причем в основном деструктивного характера, развивающиеся в пострепродуктивном периоде жизни, не могут быть объектом действия естественного отбора и закрепления в гено (аллело) фондах популяций и видов, так как они не влияют на размножение. Возможно, однако, что в связи с достижениями последних десятилетий биологии индивидуального развития к теме «генетическое обеспечение морфогенезов и геронтогенез» геронтологи вернутся.

Ссылки на «генетическую программу старения» встречаются и в более поздних работах. Знакомство с монографией, однако, убеждает в том, что речь идет, скорее, не о специальной программе для пострепродуктивного пе-

риода, а об активном (и, видимо, косвенном, в частности через регуляцию адаптационных реакций) генетическом участии в реализации отдельных, безусловно важных параметров процесса старения, таких как скорость или возраст появления типичных признаков, о кандидатных генах, способствующих развитию болезней, ассоциированных с продвинутым возрастом, об изменении экспрессии генов, функционально связанных с развитием стресса (c-fos), обусловливающих увеличение числа клеточных удвоений (TERT, ген каталитической субъединицы теломеразы), и некоторых других.

Распространено мнение, что типичная для вида размерность ВПЖ, не эволюционируя независимо как отдельный признак, является неизбежным следствием (спутником) главных векторов естественного отбора в эволюции видов. В этом качестве ВПЖ просто отражает сложившуюся в ходе исторического развития специфику процесса индивидуального развития организмов соответствующего морфофизиологического типа. В последнем случае порядок длительности жизни, хотя и рассматривается как связанный с эволюционными преобразованиями видовой параметр, не требует для своего определения наличия специальных генов или генетических программ. При этом существенные характеристики старения, такие как возраст, в котором появляются типичные морфологические и функциональные признаки старческого фенотипа, скорость их оформления, приобретают в ходе исторического развития свои значения в силу иных биологических механизмов – плейотропного действия генов с отнесением фенотипически неблагоприятных их проявлений в пострепродуктивный период, широко понимаемой коррелятивной изменчивости.

В рассматриваемом контексте показательны данные анализа скорости возрастных изменений коллагена кожи и ВПЖ у 8 видов млекопитающих. Интенсивность гликоокисления коллагена, приводящего к возникновению в белке поперечных сшивок (один из маркеров биологического возраста), находится в обратной зависимости от максимальной достигаемой длительности жизни. Механизм, регулирующий скорость указанного биохимического процесса, характеризуется возрастзависимым снижением эффективности, а ограничения по диете, приводя к существенному продлению жизни грызунов, одновременно оказывают ингибирующий эффект на гликоокисление коллагена. Высказывается предположение, что под генетическим контролем находятся факторы временной динамики структуры коллагена, тогда как скорость развития разнообразных возрастных проявлений в организме, зависящих от состояния соединительной ткани, является неизбежным сопутствующим показателем.

Речь может идти также о корреляциях с временными характеристиками периода развития половозрелого фенотипа, длительностью эмбриогенеза, продолжительностью репродуктивного периода, гарантирующего рождение количества потомков, достаточного для выживания вида. Действительно, сильная положительная корреляция существует между ВПЖ, с одной стороны, и длительностью беременности, а также возрастом полового созревания – с другой.

Допустимо предположить корреляцию между скоростью старения и состоянием механизмов неспецифической устойчивости в широком диапазоне условий существования, составляющих основу витаукта. Так, эволюция аппарата наследственности эука-риот осуществлялась в направлении скорее не увеличения количества структурных генов, а совершенствования регуляторных, коорди-

нирующих и интегрирующих механизмов, оптимизирующих генетическую функцию, повышающих точность главных цитогенетических событий с участием ДНК – репликации, транскрипция, рекомбинации, а также оформления антимутационных барьеров в виде диплоидности, экстракопирования генов, вырожденности генетического кода, систем молекулярной репарации и устранения ошибок в нуклеотиднш последовательностях. Многие из эволюционш приобретений такого рода не без основанй следует причислить к факторам витаукта га антибиостарения. Понятно, что они автоматически выступают в качестве регулятора процесса старения. Показательно в этом отношении мнение известного эволюциониста Ф. Добжанского о том, что если бы количественные показатели мутирования, свойственные первичньш живым формам, в дальнейшем эволюционно не коррегировались, то максимальная достигаемая продолжительность жизни современных животных вряд ли превышала рубеж в 15-20 лет. В сравнительных исследованиях найдена положительная корреляция между скоростью устранения повреждений ДНК в клетках к типичной для вида длительностью жизни, соответственно, землеройки, мыши, крысы, хомячка, коровы, слона, человека, а также среди 21 вида приматов. Точка зрения, связывающая старение напрямую с повреждением ДНК, имеет и своих противников, выдвигающих серьезные контраргументы. В частности, речь идет о «парадоксе половых клеток». Действительно, основная доля повреждений молекул ДНК обусловливается неспецифическими факторами – колебаниями температуры и свободными радикалами, которые действуют в равной мере в отношении соматических и половых клеток. Остается загадкой, почему молекулярные повреждения ДНК, не устраняемые системами репарации, которые должны накапливаться с течением времени в обоих типах клеток, приводят к старению первых, но не вторых.

Как уже отмечалось, ряд жизненно обязательных биохимических процессов, например окислительные реакции, являются одновременно источником свободных радикалов, повреждающих клеточные структуры, В ходе эволюции параллельно использованию окислительных механизмов возникали, закрепляясь на генетическом уровне, способы защиты от названного вредоносного фактора. Последние с полным правом следует рассматривать как одно из важных проявлений антибиостарения. И в данной ситуации, как и в случае с молекулярной репарацией ДНК, обнаружена положительная корреляция между активностью фермента супероксиддисмутазы, катализирующего устранение первичных радикалов, и типичной для вида продолжительностью жизни. В головном мозге мышей из долгоживущей линии активность названного фермента выше, чем у животных из короткоживущей линии. К настоящему времени описан ряд антиоксидантных внутриклеточных механизмов, образующих несколько «уровней защиты».

Механизмы сохранения качества биологической информации в ее актуализированной форме (белки) также отрабатывались в эволюции. В клетках функционирует система детекции и ферментативного разрушения «некорректных» аминокислотных последовательностей (полипептидов), которые не могут принять «правильную» трехмерную структуру. В названной системе большая роль принадлежит особому семейству белков – шаперонов, которыми несостоятельные полипептиды «диагносцируются», доставляются в лизосомы, где и разрушаются. Указанный механизм есть во всех эукариотических клетках, что характеризует его, наряду с механизмами молекулярной репарации ДНК, как абсо-

лютно жизненно важный, возникший на очень ранних этапах эволюции жизни.

Положительная корреляция выявляется также между ВПЖ и ферментами из семейства цитохромов Р450, играющих ключевую роль в микросомальном окислении, благодаря которому разрушаются и, таким образом, лишаются свойства токсичности попадающие в организм чужеродные вещества – ксенобиотики (в том числе лекарства).

Фактором антибиостарения на популяционно-клеточном и органно-тканевом структурных уровнях является высокая степень резервирования количества функций за счет изначально завышенного числа клеток определенного типа или структурно-функциональных единиц органов.

У многоклеточных животных функционирует эволюционно проработанная система обеспечения клеточного гомеостаза или, более точно, гомеостаза тканевых клеточных систем в классической гистологии, клеточных популяций). Благодаря механизму программированной клеточной гибели (апоптоз) «выбраковываются» генетически измененные клетки, в том числе пораженные вирусами, суперпродуценты свободных радикалов, а также выходящие из-под контроля регуляторных механизмов, обеспечивающих в целостном организме интеграционные и координирующие функции, т.е. изменяющиеся в направлении бласттрансформации.

Представления, согласно которым старение является закономерной (эволюционно подготовленной) стадией индивидуального развития, разворачивающейся, однако, без непосредственного генетического сценария, не противоречат взглядам ряда геронтологов о наличии в организме своеобразного «звонка времени» или биологических часов. Роль последних предположительно заключается в обозначении времени завершения продуктивного морфо- и функциогенеза, достижения гомеостатическими механизмами высшей степени надежности и одновременно перехода к деструктивно-дезинтегративной фазе возрастного процесса, сопряженной со снижением функциональных показателей, приспособительных возможностей и в целом жизнестойкости. Допускается, что в эволюции генетически программировалось не старение, а иные параметры постнатального онтогенеза, например возрастные рамки активного функционирования вилочковой железы, сроки изменения порога чувствительности к половым гормонам нейронов гипоталамуса (В.М. Дильман, 1987) или образования пептидов, участвующих в регуляции функции генома.

В современных версиях приведенных взглядов подчеркивается связь старения с продолжительностью продуктивных стадий индивидуального развития организма, биологическим венцом которых является адаптированная к условиям обитания половозрелая размножающаяся особь. Отработка механизмов именно созидательной фазы развития, а также достаточного уровня жизнестойкости на протяжении репродуктивного периода жизненного цикла отвечает стратегической линии эволюции и проходит с оформлением соответствующих генетических программ. Связь размерности временных параметров старения, в частности сроков появления признаков старости и скорости процесса, с длительностью периодов подготовки и выполнения организмом репродуктивной функции, по-видимому, действительно существует. Это подтверждается, с одной стороны, наличием положительной корреляции между максимальной зарегистрированной ПЖ особей конкретного вида и продолжи-

тельностью отдельных отрезков продуктивного онтогенеза – эмбриогенеза, морфофизиологического и полового созревания, активного размножения. С другой стороны, сокращение в условиях эксперимента сроков наступления половой зрелости или более раннее выключение репродуктивной функции путем избыточного освещения животных приводит к ускоренному появлению болезней, сцепленных со старением, и к сокращению продолжительности жизни. Есть основания связывать отмеченные эффекты с положением и сдвигами по временной шкале постнатального онтогенеза пунктов включения и выключения функции размножения, причем реализация этих эффектов происходит с участием гипоталамических нейронов (В.М. Дильман, 1987).

Оригинальный взгляд на связь старения, рассматриваемого как закономерный, но возникающий в силу законов коррелятивной эволюции феномен, с ростом организма высказывают В.И. Донцов, В.Н. Крутько и А.А. Подколзин (1997). Взаимосогласованность в развитии и ограничение в объеме роста клеточных популяций, который в силу конечности размеров тела не может быть беспредельным, достигается благодаря наличию в многоклеточном организме системы клеточной регуляции пролиферации. Она представлена двумя категориями клеток, выполняющими стимулирующую и ингибирующую функции в отношении клеточного размножения. Тогда организм в целом представляется системой взаимодействующих пролиферирующих клеточных групп, включающей в обязательном порядке клетки-регуляторы деления стимулирующего и ингибирующего типов и клетки-мишени разного направления морфофункциональной специализации. Некоторые из таких направлений (нервная ткань) предусматривают выход клеток из пролиферативного пула. В основе старения лежит прогрессирующее падение уровня самовосстановления биологических структур в связи со снижением интенсивности клеточного размножения в тканях, причиной чему служат нарушения в системе клеточной регуляции пролиферации после достижения особью «типичных» для вида размеров и состояния структурно-физиологической и репродуктивной зрелости. Таким образом, речь идет об эволюционно закрепленном механизме возрастзависимого ограничения самообновления.

Модельные расчеты показали, что закономерных изменений во времени числа клеток-ингибиторов и клеток-стимуляторов клеточной пролиферации достаточно, чтобы получить универсальную кривую зависимости смертности от возраста. В рассматриваемой концепции роль регуляторов клеточной пролиферации в индивидуальном развитии млекопитающих отводится Т-лимфоцитам – хелперам и супрес-сорам, а центральное звено механизма старения отождествляется с возрастным дефицитом Т-лимфоцит зависимой регуляции роста соматических тканей. Об этом, по мнению авторов, свидетельствуют такие факты, как прогрессирующая атрофия тимуса и всей лимфоидной ткани с возрастом, снижение предстоящей продолжительности жизни при уменьшении количества циркулирующих Т-лимфоцитов. появление типичных для старости признаков в случае ранней тимэктомии и иммунодефици-тов, нарушение экспрессии антигенов гисто-совместимости при прогериях (В.И. Донцов, В.Н. Крутько и А.А. Подколзин, 1997).

Концепция, приведенная выше, дает повод еще раз связать природу старения с имманентными свойствами отграниченных в пространстве слож-

ных самоорганизующихся систем. Временная динамика таких систем предопределена их структурой, предполагающей обязательную интеграцию и согласованное развитие всей совокупности связанных самовоспроизводящихся единиц (в случае организма – клеток. клеточных популяций) путем формирования в эволюции соответствующего регуляторного аппарата, чем и является система клеточной регуляции пролиферации. Неизбежное в силу естественного хода природных процессов (нарастание энтропии, снижение функции внешней диссипации) падение эффективности функционирования последней с возрастом все оолее ограничивает возможность полноценного самообновления и самовосстановления. В итоге – прогрессивное снижение жизнестойкости, рост уровня неспецифической уязвимости, повышение вероятности смерти, т.е. все то, чем характеризуется старение.

Можно сказать, что процесс старения своим наличием в природе не более как отражает факт принадлежности живых форм к категории дискретных частично открытых неравновесных самоорганизующихся диссипативных конструкций. Вместе с тем, учитывая исключительное разнообразие форм жизни и фиксируя узловые пункты ее исторического развития, целесообразно отметить, что старение в его конкретных проявлениях, воспроизводящихся в том числе в поколениях млекопитающих и людей, появилось в эволюции, по-видимому, в связи с возникновением клеток эукариотического типа и полового процесса.

В связи с отмеченным полезно вспомнить одноклеточный эукариотический организм парамецию (Paramecium), характеризующуюся наличием двух ядер – генеративного микронуклеуса и вегетативного, обеспечивающего генетическое сопровождение функциональных отправлений – макронуклеуса. Парамеции размножаются бесполым способом делением как прокариоты с удвоением ДНК обоих ядер, которые расходятся в дочерние клетки. Примерно после 100 делений скорость роста культуры снижается, меняется форма клеток, в цитоплазме происходят цитохимические изменения, аналогичные тем, которые наблюдаются в клетках многоклеточных организмов (в частности, человека) при их старении. По прошествии около 200 делений клетки перестают размножаться и погибают. Предположительно, завершение жизненного цикла провоцируется накоплением повреждений в ДНК макронуклеусов. Иные события происходят в случае включения в жизненный цикл полового процесса. Две клетки сливаются в одну (конъюгируют), удваивают ДНК микронуклеусов, одновременно каким то образом устраняя повреждения в ней («обнуление» биологических счетчиков времени? При расхождении конъюгировавшие парамеции обмениваются микронуклеусами. При этом «старые» макронуклеусы разрушаются, видимо, путем апоптоза, а «новые» строятся на основе обновленных микронуклеусов. Приведенный пример рассматривается как свидетельство в пользу появления в эволюции клеточного старения и полового процесса одновременно при возникновении эукариотности. При этом подчеркивается важность полового процесса как инструмента генетической комбинаторики. У многоклеточных организмов ДНК с принципиально разными функциями разделена между двумя разновидностями клеток: генеративная сосредоточена в гаметах, тогда как метаболическая – в соматических клетках. По аналогии с одноклеточными эукариотами у многоклеточных после осуществления репродукции соматическая стареющая ДНК (аналог ДНК макронуклеусов) разрушается и организм, передав биоинформационно

полноценную, до известной степени обновленную или измененную генеративную ДНК (аналог ДНК микронуклеусов) следующему поколению в процессе полового размножения, погибает. Именно так ряду исследователей видятся эволюционные истоки и биологический смысл старения как особого явления в мире жизни. Оно необходимо как инструмент прекращения существования сомы организмов родительского поколения после выполнения ею (сомой) своих функций – обеспечения гаметогенеза (или его аналогов; см. микронуклеусы парамеций) и передачи в ходе полового размножения (или полового процесса) генетической информации потомкам, строящим на ее основе уже свою сому. Важнейшим эволюционным приобретением, вытекающим из структуры полового процесса (полового размножения), является феномен генотипической комбинативной изменчивости. В развитии приведенных представлений предполагается, что естественный отбор в пользу более совершенных вариантов полового размножения сопровождался усложнением морфофункциональной организации в целом, ростом жизненности и, как следствие, удлинением жизни. В связи с последним обстоятельством роль фактора оптимизации и регулирования продолжительности жизни как существенной видовой характеристики берет на себя процесс старения, который, будучи отнесенным к пострепродуктивному периоду, становится в наиболее демонстративной форме частью онтогенеза многоклеточных. И в этом случае анализ эволюционных корней старения как закономерного явления в индивидуальном развитии указывает на его опосредованность историческим развитием других характеристик живых форм, в частности эукариотности, многоклеточности и полового процесса.

В эволюционном контексте самостоятельного внимания заслуживает вопрос о видовых и индивидуальных особенностях возрастных изменений, и прежде всего скорости их развертывания. Именно в этом находит свое воплощение специфика исторического развития той или иной группы живых существ, зафиксированная в гено(аллело)фондах видов. Отмеченное объясняет, почему старение наблюдается у представителей практически любого вида, безотносительно к тому, является ли он коротко- или долгоживущим. Видовые и индивидуальные особенности старения при этом отражают специфику генетического состава популяций, а на организменном уровне – генетической конституции особи, т.е. отмечены печатью биологической эволюции. Темп возрастной потери жизнестойкости зависит от состояния эволюционно проработанных и генетически контролируемых факторов антибиостарения, величины генетического груза, оптимальности нормы реакции генотипа особи на условия существования.

Полезно обратить внимание на то, что один и тот же показатель, демонстрирующий на межвидовом уровне очевидную положительную корреляцию с ВПЖ на индивидуальном уровне может оказаться фактором риска сниженной длительности жизни. Речь идет, в частности, о массе тела. Названный пример подтверждает общее заключение о том, что видовой порядок продолжительности жизни и скорости старения, а также паттерн (сценарий) их индивидуальной изменчивости в пределах вида отражают особенности эволюционной судьбы вида и характеризуют соответствующий тип индивидуального развития.

В процессе исторического развития, наряду со свойством приспособленности вновь возникающих живых форм, реализуется также принцип их усложнения, приобретения прогрессивных черт структурно-функциональной организа-

ции. В наиболее общем виде прогрессивный элемент филогенеза означает для организмов перспективу извлекать из окружающей среды относительно большее количество энергии, т.е. интенсифицировать функцию внешней диссипации. Хотя в крупных таксонах по признаку максимальной достигаемой продолжительности жизни и, следовательно, темпам старения среди отдельных видов наблюдается большой разброс, вероятность оказаться в числе рекордистов по длительности жизни с ростом уровня морфофизиологической организации в целом повышается. Тем не менее возможность использовать для самовосстановления и самообновления возросшие в ходе прогрессивной эволюции энергетические ресурсы не выводит живые объекты из разряда диссипативных, Эффективность самообновления в любом случае оказывается недостаточной и отдельные организмы, независимо от уровня организации, подвержены старению и на фоне эволюционирующей и, таким образом, самосохраняющейся жизни неизбежно погибают.

Логичным представляется допущение, что прогрессивные эволюционные преобразования, наряду с совершенствованием энергообеспечения, должны сопровождаться ростом количества и повышением надежности сохранения и использования генетической информации. Очевидно, что в пределах каждого из названных классов встречаются одновременно и коротко -, и долгоживушие виды, различающиеся по продолжительности жизни на порядки, несмотря на то, что клетки их представителей содержат одинаковое количество ДНК. Так, длительность максимальной зарегистрированной жизни крысы (3 года) и человека (более 120 лет) различается на 2 порядка при количестве ДНК, соответственно, 5.7 и 5.8 пикограмм на диплоидное ядро. Нет корреляции между длительностью жизни и количеством копий в мультигенных семействах жизненно важных генов – рибосомных и транспортных РНК, гистонов. У дрозофилы с продолжительностью жизни 2-3 месяца имеется 200-250 копий генов рРНК, 5-12 копий генов тРНК и 110 копий генов гистонов.

Проявления старения у беспозвоночных разнообразны и малоисследованны. Если же обратиться к феноменологии старения млекопитающих, в отношении которых накоплен огромный фактический материал, то от вида к виду сходных черт обнаруживается больше, тогда как межвидовые различия носят частный характер. Последнее обстоятельство подчеркивает важность эволюционной проработки феномена старения не только, а может быть и не столько, в части генеза типичных черт старческого фенотипа, сколько в части скорости их развития. Тем не менее исследователи отмечают ряд общих правил старения в зависимости от порядка видовой продолжительности жизни. При меньшей ВПЖ изменения, связанные со старением, проявляют тенденцию концентрироваться преимущественно в одной из систем организма. При большей ВПЖ названные изменения распределяются по системам более равномерно и отличаются меньшей гетерохронностью. Ряд биологических процессов у особей как коротко-, так и долгоживущих видов практически лишены возрастной динамики.

Как уже отмечалось, процесс старения носит универсальный и системный характер в том смысле, что он распространяется на представителей всех видов, по крайней мере, эукариотических. в частности, многоклеточных организмов и затрагивает все без исключения уровни структурно-функциональной организации особи. Отмечаемое заставляет предполагать отсутствие прямой связи между содержанием процесса старения и эволюцией в том плане, что он не является

объектом прямых эволюционных преобразований. В рассматриваемой ситуации важно определиться, в чем состоит эволюционная стратегия относительно механизмов и факторов регуляции возрастного процесса и порядка продолжительности жизни, коль скоро и то и другое представляют собой видоспецифические параметры. Выше отмечалось, что прямой генетический контроль старения в виде соответствующей программы, видимо, отсутствует, а подверженность ему живых существ отражает присущую всем системам тенденцию к нарастанию энтропии. Вместе с тем нельзя пройти мимо того, что рассматриваемый процесс отличается межвидовыми и индивидуальными различиями. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что скорость старения варьирует в широких пределах в зависимости от типа структурно-физиологической организации, в частности уровня энергетического и надежности информационного обеспечения развития и жизнедеятельности организмов разных видов, эффективности механизмов антибиостарения, индивидуальных особенностей генотипа и нормы реакции особи, условий ее существования. Можно заключить, что в конкретных проявлениях старения отражена специфическая эволюционная судьба вида как такового, типа структурно-физиологической организации и онтогенеза его представителей. На генетическом уровне, таким образом, общие для вида и индивидуальные содержательно-временные характеристики рассматриваемого процесса обусловливаются всей системой генотипа. Собственно, мы приходим к заключению, полностью, видимо, отвечающему главному постулату теории исторического развития: в природе не существует независимой эволюции отдельных признаков или свойств. Эволюционирует вся их совокупность с результатом в виде определенного типа морфофизиологической организации и онтогенеза, свойственных данному виду. Одним из общих параметров этого является видовой порядок продолжительности жизни, с которым увязаны принципиальные характеристики старения.

Роль системы генотипа в определении продолжительности жизни можно проиллюстрировать, сопоставив по названному параметру женщин и мужчин из одной популяции, для которых условия жизни в значительной степени близки. Действительно, показатели социально-независимой возрастной (биологической) компоненты смертности в группе 40-летних мужчин и женщин из итальянской популяции различаются более чем в 1,5 раза в пользу вторых. Аналогичным образом доказывается определенная зависимость продолжительности жизни и процесса старения от особенностей генофондов разных популяций. Действительно, средняя ПЖ женщины в экономически развитых странах выше, чем мужчин, тем не менее, интегральный показатель функционального состояния, рассчитанный по 23 параметрам для 516 представителей берлинской популяции (возраст 70-103 года) оказывается ниже у женщин, чем у мужчин.

4.2. Продолжительность жизни людей: эволюционный аспект

Выше были рассмотрены общие аспекты проблемы эволюционной обусловленности продолжительности жизни, старения и старости. Применительно к человеку указанная проблема приобрела в научной литературе специфический оттенок. Во-первых, в эволюции представителей отряда приматов в целом отмечается тенденция к прогрессивному увеличению продолжительности жизни. Так, мартышки и макаки, относящиеся к надсемейству низших узконосых

обезьян, живут 10-12 лет. Среди антропоморфных обезьян, входящих, также как и гоминиды, в ранге семейства в надсемейство высших узконосых, продолжительность жизни гиббона – 20-25 лет, орангутанга, гориллы и шимпанзе – 40-50 лет. Максимальная зарегистрированная длительность жизни человека составляет более 120 лет. Во-вторых, несмотря на то, что белковый состав тела и, следовательно, генетическая конституция шимпанзе и человека, совпадают на 99%, максимальная зарегистрированная продолжительность жизни шимпанзе в 2 раза ниже. В-третьих, археологические материалы о распределении древних людей по возрасту смерти указывают на то, что даже в эпоху палео- и мезолита, когда модальная продолжительность жизни равнялась 26 годам, а средняя была еще короче, когда социальному фактору в жизнесохранении принадлежала скромная роль, уже встречались случаи дожития до 50-60-летнего возраста. Можно думать, что процент таких лиц в неолите на рубеже доисторического и исторического периодов развития человечества и далее, т.е. с усилением жизнесберегающего значения социального фактора, нарастал.

Биологические предпосылки долголетия людей в сравнении с их ближайшими эволюционными родственниками характеризуют именно гоминидную ветвь и, возможно, обязаны своим возникновением преобразованиям на стадии сапиентации антропогенеза. В связи с этим интересен вывод, сделанный на основании данных по 22 останкам синантропов, об отсутствии среди них старых людей в современном понимании этого термина. Предполагается, что скорость прироста ВПЖ у предков современного человека была высокой на протяжении последних 1,5 млн. лет их эволюции с максимальными значениями около 100 тыс. лет тому назад, когда прирост мог составлять 14 лет за 100 тыс. лет развития. Обращает внимание то, что отмеченный период эволюционного становления человека отличается наиболее выраженным ростом размеров головного мозга. Действительно, между 750 тыс. и 100 тыс. лет тому назад объем мозга вырос почти вдвое – с 700-800 до 1400-1500 см. Напомним, что с рисс-вюрмским и вюрмским отрезком истории (150-70 тыс. лет тому назад) связано появление на планете древних людей (палеоантропы, неандертальцы), тогда как костные останки человека современного типа (кроманьонцы) датируются верхним (поздним) палеолитом (50 тыс. лет тому назад). Если в функциональном плане первые характеризовались способностью добывать огонь, коллективной трудовой деятельностью и примитивным речевым общением, то вторые – настоящей речью, способностью к абстрактному мышлению, творчеству, наличием ритуалов. Сравнительный анализ кариотипов шимпанзе и человека лег в основу гипотезы, согласно которой отделение эволюционной ветви людей обусловлено изменениями на хромосомно-геномном уровне. Конкретно, плечи крупной второй хромосомы человека соответствуют слившимся 12 и 13 мелким хромосомам шимпанзе, а хромосомы 4, 5, 12 и 17 людей и шимпанзе отличаются друг от друга перицентрическими инверсиями, которые, как известно, не изменяют генного состава групп сцепления. Именно последние могли сыграть решающую роль в репродуктивной изоляции между линиями человекообразных обезьян и человека на уровне общего предка. Изменение порядка ВПЖ в сторону ее увеличения могло входить в комплекс фенотипических последствий указанной перестройки хромосомного аппарата. Возможно, что первичным было удлинение прежде всего за счет его постнатального отрезка, периода роста и конструктивного морфо- и

функциогенеза с отодвиганием сроков наступления половой зрелости. В силу наличия положительной связи между длительностью названного периода и продолжительностью жизни в целом последний показатель также прирастал.

Рост ВПЖ людей, как закономерное, но вторичное следствие процесса исторического развития гоминид мог быть связан со специфическими чертами эволюции человеческого мозга. Известно, что порядок видовой длительности жизни тем выше, чем больше масса головного мозга и коэффициент цефализации. До сих пор неясно, в чем конкретно заключается положительное влияние уровня развития мозга на продолжительность жизни. Высказано предположение о системном действии, обусловливающем совершенство механизмов гомеостаза и, следовательно, повышение общей жизнестойкости.

Подходы, объясняющие эволюционную обусловленность удлинения ВПЖ людей коррелятивной связью, с одной стороны, с увеличением продолжительности периода роста и развития, а с другой – с уровнем развития головного мозга, не противоречат друг другу. Особенностью раннего постнатального онтогенеза человека является вычленение в нем периода юности, одной из важных черт которого является повышенная способность к научению и, таким образом, успешному освоению социальной программы как необходимого условия подготовки к взрослой человеческой жизни. Эта программа предусматривает комплекс специальных знаний, умений и принципов поведения в конкретных ситуациях. Все отмеченное напрямую связано с функциогенезом структур головного мозга и требует времени. Последнее обстоятельство могло сыграть на стадии сапиентации роль решающего фактора отбора в пользу замедленного типа раннего постнатального онтогенеза, что и привело к его общему удлинению.

В связи с обсуждаемым вопросом интересны данные о средней продолжительности жизни лиц с высшим университетским образованием или представителей высокой науки. Швейцарские исследователи на основании анализа материалов (3 млн. человек) национальной переписи населения 1990 г. пришли к заключению, что «среднестатистический мужчина», окончивший университет, проживает на 7,1 года больше, чем его сверстник с общим средним образованием. У женщин преимущество выпускниц университетов выражается более скромной цифрой – 3,6 года. По данным отечественных демографов, российские академики живут в среднем на 13 лет дольше обычных граждан страны. К сведению, средняя продолжительность жизни мужчин-шведов с высшим образованием на 3 года превосходит значение соответствующего показателя для академиков России. Предположительно, позитивный эффект образования на длительность жизни обусловлен лучшими условиями жизни благодаря возможности получить высокооплачиваемую работу, более внимательным отношением к собственному здоровью, способностью рационализировать свой образ жизни.

Вплоть до настоящего времени не снят с повестки дня вопрос о наличии особых «генов долголетия». Данные о быстром росте ВПЖ на определенном этапе антропогенеза оценивались в свете классических представлений эволюционистов, связывающих соответствующие фенотипические преобразования с мутациями отдельных генов, подхваченными естественным отбором в силу их приспособительной ценности. Если исходить из средней частоты мутаций и принять число структурных генов в геноме человека равным 40 тыс., то за 100 тыс. лет наиболее интенсивного прироста длительности жизни людей могло случиться

примерно 250 полезных мутаций. Названное количество признается недостаточным для объяснения наблюдаемого скачка в максимальной достигаемой длительности существования (долговечности) организма человека в сравнении с человекообразными обезьянами. Высказывается предположение о том, что столь разительный эволюционный результат обусловлен мутациями не структурных, а регуляторных генов, оказывающих системное действие, способствующее повышению общей жизнеспособности и неспецифической устойчивости организма. Последнее заключение вполне согласуется с предположением о роли хромосомных перестроек, прежде всего перицентрических инверсий, в антропогенезе, коль скоро околоцентромерные участки хромосом практически лишены нуклеотидных последовательностей, отвечающих за развитие конкретных фенотипических признаков. Убежденность в том, что точковые мутации по отдельным локусам вряд ли могут изменить порядок ВПЖ, подкрепляется данными о том, что генетический контроль комплекса «фенотип старого человека» носит выраженный полигенный характер. Если принять количество структурных генов в геноме человека равным максимально 100 тыс., то число генов, участвующих в определении отдельных признаков названного комплекса достигает 7 тыс.

Нельзя исключить, что и мутации отдельных генов в силу плейотропного эффекта могли способствовать повышению выживаемости. Речь, однако, идет о другом: является ли «скачок» порядка ВПЖ в эволюции гоминид на стадии обособления ветви человека современного типа результатом прямого позитивного действия естественного отбора, и если да, то находит ли это свое специфическое отражение в генотипах людей? Основываясь на имеющихся данных, можно уверенно утверждать, что человек в полной мере разделяет с представителями животного мира все основные механизмы индивидуального развития и жизнеобеспечения, не проявляя в этом отношении каких-либо особенностей биологического плана. Первичные механизмы и вторичные проявления старения людей также являются общими для всех высших организмов. В таком случае следует думать о возросшей долговечности структур и надежности процессов за счет, по-видимому, большей согласованности и оптимизации скоростей последних при сохранении их природы, рационализации нормы реакции организма на внешние условия и изменения внутренней среды. Совокупность перечисленных параметров отражает специфический тип структурно-функциональной организации людей. Нельзя также забывать о том. что в отличии от других животных человек не только и не столько приспосабливается к среде жизни, сколько адаптирует эту среду «под себя».

Почему в случае ВПЖ человека можно говорить о «прорыве»? Специфика эволюции человека, по всей видимости, состоит в том, что в процессе формирования соответствующего типа структурно-физиологической организации складывались уникальные, ранее отсутствующие в живой природе принципы взаимодействия со средой обитания, появилась возможность целенаправленного изменения собственной экологии. Одно из общих следствий эволюции в названном направлении, надо думать, состояло в повышении потенциала жизнестойкости и долговечности. По мере рационализации и оптимизации взаимоотношений со средой и условий жизни в истории человечества коэффициент использования указанного потенциала повышался.

Биосоциальность, отличающая представителей вида *H.sapiens,* подводит ряд исследователей к мысли, что антропогенез не сводился и не исчерпывался

исключительно законами биологической эволюции (скажем, дарвиновской). Допускается, что на протяжении последних нескольких миллионов лет (приблизительно 200 тыс. поколений) в оформлении морфофункционального типа людей переплетались 2 линии наследуемой информации – генетическая и культурная. Отношения между ними носили характер двустороннего взаимодействия с обратными связями: биологические «наработки» создавали предпосылки для формирования элементов культуры, тогда как возникающие культурные возможности становились причиной биологических эволюционных сдвигов. Взаимодействия указанного рода породили в эволюции человека «геннокультурные механизмы», которые служили и служат основой врожденных «эпигенетических (т.е. закономерно проявляющих себя при оформлении фенотипа) правил». Действие указанных правил наблюдается, в частности, при осуществлении людьми определенных преференций, осознаваемым результатом которых является тот или иной элемент культуры или этнических установок. Вот один из часто употребляемых здесь примеров. Существует мнение, что врожденное предпочтение ребенком сладкого в сочетании с активным неприятием им соли и горького оказало свое влияние на эволюцию кухни. Предполагается, что немалая часть человеческой культуры передается в поколениях не по собственно культурным каналам, а с использованием геннокультурных механизмов и эпигенетических правил. Вариант исторического развития описанного типа получил название геннокультурной коэволюци. Нельзя исключить, что одним из следствий такой коэволюции в антропогенезе могла стать оптимизация поведения в среде жизни, что, в свою очередь, могло способствовать росту ВПЖ. Отметим, что многие положения гипотез о геннокультурной коэволюции в антропогенезе отмечены печатью гипотетичности.

4.3. Гипотезы старения как основания для выработки научно-практических подходов к активному вмешательству в ход старения

Геронтология знает, как отмечалось, несколько сотен более или менее проработанных экспериментально гипотез, содержащих попытки вскрыть первопричину, лидирующие проявления и механизмы старения. Общим правилом является то, что предлагаемые гипотезы, возникая каждая в свое время, отвечали ведущим направлениям биологической, а нередко и философской мысли в соответствующие периоды развития культуры и биомедицинской науки (натурфилософскому, гуморальному или органо-локалистичес-кому, клеточному или регуляторно-интегративному, молекулярному). Подавляющее большинство гипотез, о которых идет речь, представляет чисто исторический интерес. В некоторых из них, относящихся к более позднему времени, зафиксированы важные сведения, знакомство с которыми ведет к пониманию природы факторов, влияющих на скорость старения и продолжительность жизни: роль свободных радикалов в нарушении клеточных функций, эффективность молекулярной репарации ДНК, возрастные изменения биомембран, ограничение числа делений и снижение общего пролиферативного потенциала клеточных популяций, накопление балластных веществ в цитоплазме клеток, дисбактериоз толстого кишечника, падение эффективности энергообеспечения жизненных процессов с возрастом, закономерная временная динамика гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, изменения со стороны иммунитета, вегетативной нервной системы. Ряд

гипотез такого рода в силу высокой научно-практической значимости данных, приведших к их появлению, будут обсуждены специально. В зависимости от своей сути гипотезы, выдвигавшиеся в последние десятилетия главным образом в связи с достижениями клеточной и молекулярной биологии, а также утверждением в изучении биологических явлений системного подхода, могут быть отнесены к категории программных (детерминационных) или вероятностных (стохастических). В первом случае, согласно мнению авторов, процесс старения осуществляется в соответствии со специальной программой, в частности генетической, тогда как во втором – речь идет о случайных в их пространственно-временном воплощении событиях, приводящих к неустра-няемым и накапливающимся с возрастом поломкам биологических структур. Последнее дает снижение функционального потенциала и жизнеспособности вплоть до состояния, не совместимого с жизнью. Наличие генетической составляющей в возрастных изменениях еще не означает, что последние организуются в соответствии со специальной программой старения. Так, в одной из современных классификаций среди «генотропных» гипотез старения выделяются как детерминационные (аллельное исключение, смена действующих изоферментов, аутоиммунные реакции как следствие демаскирования антигенов, нейро-эндокринные часы или пейсмейкеры), так и стохастические (ошибки синтеза ДНК и белка под действием эндомутагенов, аутоиммунные реакции рекомбинационной природы, амплификации и делеции – словом, повреждения генетического материала или отклонения в процессе реализации наследственной информации).

Представления об онтогенезе как достаточно консервативном процессе развертывания во времени видоспецифичной генетической программы развития и жизнедеятельности, а также о неразрывной связи организма и среды его обитания с непременными и далеко не всегда благоприятными влияниями последней на жизнеспособность особи, привели к оформлению в современной геронтологии в качестве ведущих генетического и экологического направлений. Объединяющая роль принадлежит имеющим самостоятельное значение взглядам на старение как следствие неизбежного и некомпенсируемого в полной мере износа (самоизноса) живых структур. При этом справедливо исходят из тою, что скорость возрастного процесса зависит, с одной стороны, от индивидуальных особенностей стартовой генетической программы, эффективности механизмов антибиостарения и физиологической регенерации на популяционно-клеточном тканевом и органном уровнях, определенной направленности обмена веществ, приводящей к появлению в клетках химически агрессивных соединений или балластных веществ, а с другой – от силы и характера давления среды, в частности деструктивно-дезорганизаионных влияний условий и образа жизни, вызывающих недостаточность, перенапряжение и поломку биологических механизмов.

Самостоятельное место среди обобщающих подходов в оценках природы старения отведено рядом авторов болезням, ассоциированным с продвинутым возрастом, выделением патологических состояний дезадаптационного порядка. Таким образом, наблюдается тенденция концентрации ранее самостоятельных гипотез в крупные блоки. Показательно, что последние соответствуют главным областям, интересам современной биомедицинской науки (наследственность, индивидуальное развитие, метаболизм, регуляция и интеграция проявлений жизне-

деятельности, гомеостатические механизмы, отношения с окружающей средой).

Интегральный подход в восприятии биологических основ старения стимулируется комплексом лечебно-профилактических мер, складывающимся в последнее время в практической возрастной биомедицине (В.М. Дильман, 1987; В.И. Донцов, В.Н. Крутько. А.А. Подколзин. 1997). Уже на уровне принципов лечебно-профилактических усилий, решающих задачу замедления старения, иродления жизни и повышения ее качества, подчеркивается необходимость этапности (качественное своеобразие и преемственность отдельных отрезков онтогенеза), комплексности (включенность в возрастной процесс элементов всех уровней структурно-функциональной организации) и многоплановости (неоднозначность природы изменений от уровня к уровню) воздействий. Мишенями должны быть одновременно различные проявления возрастного процесса, относящиеся к разным сторонам жизнедеятельности особи. Так, для достижения желаемого результата предполагается необходимым на долгосрочной основе создавать условия для реализации естественных факторов долголетия, проводить «очистку» организма от балластных веществ на разных структурных уровнях, бороться со свободными радикалами, поддерживать эффективность приспособительных реакций, используя биостимуляторы и биоактиваторы, коррегировать окислительно-восстановительный потенциал, сохранять должный уровень регенераторных процессов, способствовать нормализации биоритмов, в том числе гормональных, а также оптимизации функций интегративно-регуляторных систем и психо-эмоциональных реакций, нейтрализации факторов риска.

Обращает внимание, что в своей совокупности перечисленные воздействия охватывают все принципиальные стороны существования организма: метаболические и структурно-функциональные параметры, отражающие видовые и индивидуальные особенности генетической конституции и нормы реакции, гомеостатические механизмы, индивидуальное развитие как многоэтапный процесс, поведение, взаимоотношения со средой обитания, образ жизни. Это обстоятельство определяет важнейшее требование, которому должна удовлетворять теория старения: она должна быть интегральной и вытекать из общих принципов пространственно-временной организации живых существ. Вместе с тем, исходя из практических интересов, в ней хотелось бы видеть центральный (системообразующий) элемент, роль которого сводится к объединению многочисленных и разноплановых частных проявлений возрастного процесса с исходом в главные функциональные признаки старости — высокий уровень неспецифической уязвимости, старческую недужность и нозологию, сниженную жизнеспособность, высокую вероятность смерти.

Теоретические построения такого рода, опирающиеся на данные экспериментальной геронтологии и гериатрии, известны. В частности, В.М. Дильман (1987) исходит из того, что механизм старения в обязательном порядке включает четыре взаимосвязанных и взаимодействующих компонента – генетический, онтогенетический, метаболический и экологический. Показательно, что в предлагаемый перечень включены биологические факторы, вне которых невозможно ни возникновение и существование особи, ни преемственность в ряду поколений видоспецифических черт структурно-функциональной организации, в том числе скорости возрастных изменений и порядка максимальной достижимой продолжительности жизни.

В отсутствие специальных «генов старения», с учетом данных о фенотипических изменениях при прогероидных синдромах, генотипическая обусловленность которых несомненна, но ни один из которых не воспроизводит старческий фенотип в полном объеме, имея в виду сведения о близких значениях скорости возрастных изменений и продолжительности жизни у однояйцевых близнецов, а также о зависимости порядка максимальной достигаемой длительности жизни от вида организмов и о наличии межпопуляционных различий в возрастной компоненте смертности для организмов одного вида, можно с достаточной уверенностью предполагать, что генетический фактор, не являясь исключительным и самодостаточным, через определенные гены, их комбинации и/или системные характеристики генотипа играет свою роль в определении общей картины и скорости старения.

Как уже отмечалось, старение характеризуется неспецифическим повышением восприимчивости организма к действию стрессорных агентов, что является следствием начинающегося с известного возраста снижения эффективности гомеостатических механизмов. Наличие в структуре онтогенеза соответствующего периода предопределено. В результате нарушение гомеостаза, прежде всего в системах геномного, энергетического, репродуктивного и адаптационного гомеостатов, является типичным признаком нормального (физиологического) старения, причем настолько, что последнее характеризуют иногда как сумму болезней гомеостаза. Неизбежность описанного хода событий в индивидуальном развитии вытекает из того, что эволюционно проработанная биологически целесообразная по своему содержанию генетическая программа охватывает лишь период продуктивного морфо- и функциогенеза. Тем не менее информация, заключенная в этой программе, продолжает действовать и после завершения созидательного и активного репродуктивного периодов, обеспечивая в течение некоторого времени физическое существование особи. В данной фазе онтогенеза в связи с отсутствием позитивной программы продуктивный потенциал неуклонно снижается. В связи с «отказами» структур биологическая эффективность процессов жизнедеятельности падает. Утрачивается способность к восстановлению теряемого и устранению возникающих ошибок. Итог описанного на уровне организма – нарастающее нарушение гомеостаза в пострепродуктивной фазе жизненного цикла. Таким образом, включенность в процесс старения онтогенетического фактора отражает эволюционно сложившуюся структуру процесса индивидуального развития многоклеточных животных.

Развитие признаков старческого фенотипа закономерно определяется и тем, что процессы жизнедеятельности, благодаря неизбежным ошибкам в ходе биохимических реакций, образованию химически активных соединений или не удаляемых продуктов обмена, сопровождаются повреждением и снижением эффективности биологических структур на разных уровнях организации, которые лишь частично устраняются или компенсируются, что приводит к ущербности функций. Описанное отражает участие в возрастном процессе метаболического фактора. Возникающие в ходе метаболизма повреждения носят стохастический характер, что объясняет большую вариабильность возрастных проявлений от структуры к структуре, от особи к особи и во времени. То, что число ошибок метаболизма с возрастом накапливается, позволяет рассматривать соответствующий фактор старения также как аккумуляционный.

К числу факторов, определяющих принципиальные стороны процесса старения, относятся экологические. На первый взгляд, это должно вызывать вопросы, так как выше старение как особый биологический феномен выводилось из самого существа живых систем и рассматривалось как их имманентное свойство. Даже если допустить возможность существования особи в идеальных (атравматичных во всех отношениях) условиях окружающей среды, старение тем не менее случится, хотя бы в силу наличия генетического, метаболического и онтогенетического факторов. Тем не менее в реальной жизни, когда организм со средой обитания образуют органичное единство, агенты экологического порядка оказывают на него самостоятельное позитивное или негативное влияние, в том числе воздействуя на скорость возрастных изменений. Последнее нашло отражение в геронтологических терминах «лучевое старение», «канцерогенное старение». «стрессорное старение». На скорость старения влияют калорийность диеты и световой режим. Действуя на организм извне, геронтогенные агенты экологической природы образуют группу соответствующих факторов риска.

Анализ точек приложения лучевых, канцерогенных, стрессогенных воздействий на скорость старения, определяется с одной стороны, калорийностью пищевого рациона и освещенностью, с другой – обосновывает предположение о том, что агенты первой группы действуют преимущественно через аккумуляционные (вызывая некомпенсируемые и накапливающиеся повреждения), а второй – через онтогенетические (изменяя длительность периода роста, время наступления половой зрелости и выхода из репродуктивной фазы жизненного цикла) механизмы, реализация которых, однако, в обоих случаях зависит от генетической конституции особи. Таким образом, подтверждается тезис о взаимодействии в определении параметров возрастного процесса генетического, онтогенетического, метаболического и экологического составляющих старения. Отмечаемое в полной мере соответствует точке зрения, что старение – это сложный феномен целостного организма. представляющего собой ограниченно открытую, саморегулирующуюся и самоуправляемую систему, поддерживающую до известного предела свою целостность во времени за счет процессов самообновления и находящуюся в равновесии с условиями среды жизни.

Сочетанным участием в возрастной динамике организма генетического, онтогенетического, метаболического и экологического факторов можно объяснить генез практически любого признака старческого фенотипа. Центральное же звено или механизм, интегрирующий действие названных факторов в единый феномен старения, характеризуется в геронтологической литературе по-разному.

Ведущую роль в этом отношении В.М. Дильман отводит закономерно меняющемуся с возрастом порогу чувствительности некоторых гипоталамических, а может быть, и в целом мозговых центров к регулирующим гомеостатическим сигналам. Повышенное внимание к гипоталамусу определяется его ведущей ролью в осуществлении всего комплекса нейроэндокринных регуляций, спроецированных на поддержание гомеостаза, связью с временными параметрами репродуктивной функции. Возрастная динамика порога чувствительности гипоталамических нейронов может быть следствием преобразований различной природы и на разных уровнях: возрастного снижения концентрации катехола-

минов, серотонина и других нейромедиаторов-регуляторов эндокринных функций, падением числа рецепторов к гормонам и нейромедиаторам, сокращением продукции гормонов эпифиза и др. Развивающимся при этом гипоталамическим изменениям отводится роль ключевого элемента, трансформирующего разноплановые возрастные проявления в наиболее общие показатели старения — нарушение гомеостаза, повышение чувствительности кстрессогенным факторам, развитие состояния неспецифической уязвимости, возрастная патология, рост вероятности смерти. В связи с этим В.М. Дильман считает допустимым рассматривать возрастной процесс в его основе как нарушение «гипоталамических часов», отождествляя последние с «часами старения».

В.И. Донцов, В.Н. Крутько и А.А. Подколзин. выделяя в качестве определяющего признака возрастного процесса снижение потенциала клеточного роста, роль центрального элемента, по крайней мере, в старении современных млекопитающих, отводят «системе клеточной регуляции пролиферации». Как уже говорилось, эта система представлена популяциями Т-лимфоцитов – активаторами и ингибиторами клеточного размножения. Взаимоуравновеши-ваюшее их действие в период активного роста особи ограничивает численность соматических клеток различных морфофункциональных типов пределами, характерными для данного вида организмов. Атрофия тимуса и всей лимфоидной системы с возрастом приводит к общему снижению количества клеток – регуляторов обновления соматических клеток с увеличением среди сохраняющихся доли ингибиторов. Итог – прогрессирующее постарение популяций соматических клеток, сниженная способность к самообновлению, падение численности клеточных элементов, рост их зашлакованности, дефицит функций. Важным представляется замечание авторов, что старение является следствием того, что клетки-регуляторы ограничения роста продолжают действовать после завершения генетически детерминируемой стадии роста. В развитии событий по описанному сценарию нельзя исключить участие, наряду с вилочковой железой, гипоталамо-гипофизарной системы.

Связь ведущего элемента старения и принципа регуляции продолжительности жизни клеток утверждает «теломерная гипотеза».

Согласно взглядам сторонников и создателей феноменологической теории онтогенеза, лидирующая роль в старении принадлежит снижению с возрастом энергопродуцирующего потенциала митохондрий, следствием чего является воз-растзависимое затухание клеточной биоэнергетики. При этом постулируется, что биологический механизм энергоснабжения клеток и тканей (окислительное фосфорилирование) содержит условие собственного торможения в себе самом. Так, вероятность повреждения митохондриальной ДНК в сравнении с ядерной выше, поскольку она лишена «гистонового щита», расположена вблизи наиболее мощного внутриклеточного источника кислородных радикалов – дыхательной цепи внутренней мембраны органеллы. Кроме того, известно, что митохондрии имеют в сравнении с ядром менее эффективную систему репарации ДНК, скорость образования супероксидных радикалов с возрастом растет, а активность супероксид-дисмутазы, некоторых каталаз и пероксидаз в митохондриях снижается. Дополняющим фактором невосполнимых митохондриальных нарушений являются тепловые флюктуации. Стечение отмеченных обстоятельств приводит не только к возрастному снижению энергообразующей функции

митохондрий, но и к ослаблению процесса их воспроизводства. Развивая данное направление, цитируемые авторы связывают с изменениями митохондриального аппарата порядок значений скорости старения, а также приобретение стареющим организмом столь присущих ему общих свойств, как снижение устойчивости к внешним воздействиям и эффективности физиологических реакций, повышенную вероятность развития онкологических заболеваний.

Необходимость поиска объединяющего элемента возрастного процесса отпадает, если жизненный цикл организма рассматривать в свете теории надежности, описывающей временную динамику технических устройств. Дискуссия о правомерности уподобления живого существа машине имеет долгую историю и привела биологов к убеждению в неприемлемости самой постановки вопроса в такой плоскости. Тем не менее, опыт эксплуатации современных сложных технических конструкций, прежде всего радиоэлектронных, указывает на совпадение принципиальных черт изменения во времени показателей надежности технических и биологических систем – ключевой роли длительности существования в активном состоянии или «возраста» в определении частоты поломок или отказов (для живых существ – функциональных нарушений, болезней, смерти). Действительно, так же как у технического устройства, в жизненном цикле особи выявляются: период «приработки» или «выжигания дефектных элементов» с повышенной частотой отказов и низкой надежностью (у человека – высокая детская заболеваемость и смертность в первые 5 лет жизни в связи с незавершенностью формирования гомеостатов, наличием дефектов развития), период существования с низкой и относительно постоянной интенсивностью отказов (у человека – минимальные значения смертности в интервале 10-15 лет жизни), период старения с неуклонным ростом интенсивности отказов по мере прибавления лет (у человека – диапазон возрастов 30-80 лет и более). Между тем по ряду принципиальных моментов организация современных высокотехнологичных технических устройств и живых организмов различается.

Полезным для решения научно-практическт задач геронтологии и гериатрии является привлечение из теории надежности в возрастную биомедицину таких понятий, как статическая и динамическая устойчивость системы, понимаемая как способность последней самостоятельно восстанавливать некое состояние, нарушенное действием внешнего или внутреннего фактора (гомеостаз), а также точность и быстродействие выполнения элементами системы операций, статические и динамические нагрузочные характеристики на указанные элементы, описывающие связь между величиной нагрузки и ответа. Перечисленные понятия и параметры в технике наполнены физико-математическим содержанием, оформленным в виде моделей, акцентирующих внимание на предпосылках и условиях эффективного долгоденствия технического устройства.

Теория надежности объясняет многое из феноменологии старения. Прежде всего, это стохастический характер «поломок» по уровням структурной организации, от особи к особи, а также по времени. Вследствие «поломок», число которых растет с возрастом, и соответственно их природе в организме происходят функциональные отказы. Особенно неблагоприятны по своим последствиям типичные для возрастной динамики живого существа зависимые отказы. т.е. возникающие в той или иной функциональной системе в ответ на предшествующий отказ в другой системе. Итогом являются «каскады отказов» и прогрессирующая

«концентрация износа» вплоть до состояния, не совместимого с жизнью, что мы наблюдаем в стареющем организме. В соответствии с теорией, надежность системы определяется также уровнем резервирования функций, нередко поднимаемых путем дублирования элементов. То же самое характеризует живой организм. До определенного момента неблагоприятные функциональные следствия возрастного процесса, воспринимаемого в целом как «износ», компенсируются множественностью однотипных структурно-функциональных единиц органов, клеток одного цитофенотипа, копий гена, кодирующего жизненно важный белок. Материалы экспериментальной и клинической геронтологии свидетельствуют о высоком стабилизационном и восстановительно-приспособительном потенциале живых систем, в частности в группе млекопитающих животных и человека. Теория надежности, квалифицируя исходно старение как износ структур с функциональными отказами, связывает межвидовые различия в порядке максимальной достигаемой длительности жизни с видоспецифичностью типов структурно-функциональной организации (конструкция системы), каждый из которых характеризуется своими устойчивостью, коэффициентами резервирования функций и жизнеспособности в целом, эффективностью механизмов антибиостарения.

РАЗДЕЛ 5. **ГЕНЕТИКА СТАРЕНИЯ**

5.1. Введение в тему

Наличие в процессе старения и феноменологии старости генетической составляющей общепризнано, чему есть ряд оснований. Большинство из них связаны с исследованиями биологических аспектов продолжительности жизни.

Во-первых, максимальная достигаемая продолжительность жизни ведет себя как видовой признак. При этом она в целом положительно коррелирует с такими важными эволюционно закрепленными и биологически целесообразными характеристиками вида, как длительность эмбрионального периода, возраст достижения половой зрелости (возраст первой репродукции), масса тела (или темпы роста и развития в раннем постнатальном онтогенезе), индекс цефализации (отношение массы мозга к массе тела), показатели основного обмена.

Во-вторых, длительность жизни однояйцевых близнецов более близка (конкордантна), чем разнояйцевых. Различия по этому параметру составляют в среднем 14,5 года для первых и 18,7 года для вторых. Сравнительные исследования на парах близнецов показывают, что наследуемость продолжительности жизни у людей не превосходит 50%. При этом, очевидно, что однояйцевые близнецы «разделяют» (наследуют) как гены (аллели) предрасположенности (кандидатные гены) к факторам риска (ожирение) или патологическим состояниям (эссенци-альная гипертензия; к сведению, известно более сотни генов, продукты которых участвуют в развитии этого состояния), служащим прямыми или косвенными предпосылками сниженной длительности жизни, так и гены, присутствие которых в генотипах в виде соответствующих мутантных аллелей дает увеличение длительности жизни. Такие мутации обнаружены у дрожжей, круглого червя C. elegans, плодовой мухи, млекопитающих. Важно, однако, представлять, что вплоть до последнего времени полный набор кандидатных генов не; установлен ни для одного патологического состояния или болезни с наследственной пред-

расположенностью, втом числе и ассоциируемых!:; продвинутым возрастом (болезнь Альцгеймера), Ясно, что при описанной ситуации результаты, полученные близнецовым методом, не могут быть использованы как доказательство прямой генетической предопределенности продолжительности жизни.

В-третьих, инбридинг (близкородственные скрещивания на протяжении ряда поколений) дает линии животных, существенно различающиеся по длительности жизни. Так, у мышей известны линии с максимальной зарегистрированной продолжительностью жизни от 120 до 700 суток. Известно, что близкородственные скрещивания (у людей браки) ведут к гомо-зиготизации потомства. В контексте данного обстоятельства интересны данные о том, что долгожительство у животных, включая, возможно, человека, действительно зависит от такой характеристики генома, как степень гомо- или гетерозиготности. Причем сокращение длительности жизни связывают с повышенным уровнем гетерозиготности. Интересно, что указанная корреляция объясняется тем, что гетерозиготизация ускоряет темп индивидуального развития в раннем постнатальном онтогенезе, вследствие чего раньше достигается состояние половой зрелости. Приведенное полезно сопоставить со сведениями о том, что практически у всех видов животных к увеличению продолжительности жизни ведет ограничение калорийности питания – условие, сдерживающее рост и развитие в предпубертатном периоде и увеличение сроков достижения половой зрелости. Можно допустить, что генетический феномен в виде гомо/гетерозиготизации выполняет относительно признака продолжительности жизни регулирующую роль не прямо, а внося коррективы в скорость индивидуального развития и меняя тем самым продолжительность периода биологического созревания организма.

Еще один пример: у женщин, ушедших из жизни относительно рано, первые роды случались в более раннем возрасте, чем у женщин, переживших возраст 80 лет. Есть наблюдения, что женщины, родившие первого ребенка в возрасте более 40 лет, имеют больше шансов прожить до 100 лет (не будем, однако, упускать из виду, что беременности в возрасте от 35 лет и более чаще разрешаются рождением ребенка с синдромом Дауна).

В-четвертых, и это находится в противоречии с изложенным в предыдущем абзаце, в лабораторных условиях в результате скрещивания представителей разных короткоживущих линий плодовых мух, а также мышей получали потомство с большей длительностью жизни в сравнении с родителями, т.е. воспроизводился классический генетический феномен гетерозиса (гибридной мощности). Отмеченное противоречие свидетельствует, что в некоторых своих областях генетика продолжительности жизни и старения требует серьезных уточняющих ис-слелований.

В-пятых, в опытах на дрозофилах среди гибридов первого поколения от скрещиваний мух дикого фенотипа и мутантов с различиями по длительности жизни наблюдали единообразие по названному признаку, а среди гибридов второго поколения расщепление в отношении 3 (дикий тип): 1 (мутантный тип). Эти данные, указывающие на менделеевский тип наследования сверхсложного признака, требуют проверки и дополнительных исследований с использованием как плодовых мух, так и представителей других видов.

В-шестых, у представителей разных видов животных (дрозофила, мышь,

человек) известны мутации, приводящие к сокращению продолжительности жизни. Среди людей описаны генные (синдромы Хатчинсона-Джилфорда, Вернера) и хромосомные (синдром Дауна) мутации, для которых указанный фенотипичеекий эффект сочетается с признаками прогерии (раннее старение).

Мутации, сопровождающиеся увеличением продолжительности жизни, также установлены.

Названный фенотипический результат в числе первых находок обнаружен, в частности, у катарактных линий крыс. При этом частота отдельных причин смерти у мутантов в сравнении с генетически нормальными крысами не изменена. Ряд авторов, правда, объясняет описанный пример меньшей подверженностью слепых животных действию внешних раздражителей. Мутации, дающие прирост средней длительности жизни до 50-70% и максимальной достигаемой в 2 раза и даже более, описаны, как отмечалось выше, у круглого червя *Caenorhabdi-tis elegans.* Мутации с названным эффектом происходят в достаточном числе генов животного, в частности: *age-1, daf-2, daf-23, spe-26, elk-]* и др. Фенотипические проявления ряда таких мутаций установлены. Так, экспрессия гена *daf-2,* генов *ins-2* и *ins-18* имеет отношение к передаче в организме инсулинового сигнала, а также способствует устойчивости к стрессу. Первая из обнаруженных мутаций, проявляющихся в феноменальном увеличении продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans,* касалась гена *age-1.* Поскольку другие мутации с аналогичным эффектом у этого животного еще не были известны, возникли разговоры об открытии гена долголетия. Эти разговоры отошли в историю, так как было установлено, что ген *age-1* выполняет регулирующую роль относительно многих других из названных выше генов, мутации которых сказываются положительно на длительности жизни червей. Мутация гена *age-1,* по-существу, выключает целый генетический трек (каскад). За последние 15 лет обнаружено более 80 мутаций, фенотипически проявляющихся в увеличении длительности жизни *C. elegans.* Недавно описана мутация, дающая десятикратный рост продолжительности жизни червя. Мутировавший ген обеспечивает экспрессию важного компонента сигнального пути, в котором принимают участие инсулин и инсулиноподобный ростовой фактор *(IGF-1).* Кроме возросшей длительности жизни, мутанты характеризуются большей устойчивостью к окислительному стрессу. Отмечено также, что они отличаются пониженными темпами развития. Ген, о котором идет речь, имеется у человека, причем есть сведения, что у долгожителей нередко обнаруживаются дефекты по названному гену.

Гены, оказывающие влияние на длительность жизни (как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения), возможно, через изменение скорости старения, описаны в геномах плодовых мух и мышей. Гомологичные им гены обнаружены у человека. По своему функционально-генетическому профилю они участвуют в реализации функций инсулина или инсулиноподобного фактора роста, экспрессии ферментов супероксиддисмутазы и каталазы (антиоксидантная функция), продукции в клетках активных форм кислорода. Таким образом, и в данной ситуации следует говорить о разнообразии биоинформационных характеристик генов-участников генетической составляющей продолжительности жизни. На самом деле принципиально важно, в практическом плане в том числе, идентифицировать функции продуктов, образование которых контролируют со-

ответствующие гены. Приведем следующий пример. Считается, что для долгожительства человека из известных сейчас важен ген апо-липопротеина Е или апоЕ. В геномах лиц, достигших 100-летнего возраста, достоверно выше представительство аллеля апоЕ Е2 в сравнении с аллелем апоЕ Е4. Наличие последнего аллеля в генотипе предрасполагает организм (но не является фатальным) к гиперхолестеринемии, развитию коронарной болезни сердца, болезни Альцгеймера. Вместе с тем известны столетние люди с генотипами апоЕ Е4/Е4, ментально полностью сохранные, а у лиц, достигших 90 лет и имеющих аллель апоЕ Е4, риск заболеть болезнью Альцгеймера с возрастом не нарастает. Все это позволяет некоторым авторам предполагать, что апоЕ при разной комбинации аллелей скорее является геном большей или меньшей «хилости» (англ. *frailty* – неспецифической уязвимости), что и сказывается на продолжительности жизни соответствующих индивидуумов.

В-седьмых, в литературе приводятся данные в пользу высокой наследуемости продолжительности жизни. Так, по материалам Р. Пирла и его школы, относящимся к 20-30-м годам минувшего столетия, 86% лиц, доживших до 90 и более лет, имели одного или обоих долголетних (80 лет и более) родителей. В дальнейшем была установлена закономерность: удельный вес наследственности в определении темпа возрастных изменений и продолжительности жизни является величиной переменной и нарастай к старости, достигая максимальных значений после 60 лет. Действительно, коэффициент наследуемости длительности жизни людей увеличивается от 0,06 для возрастной группы 6-28 лет до 0,34 для возрастной группы старше 60 лет. Это обстоятельство может отражать особенности генофонда родительской популяции или специфику системных характеристик геномов матери и отца, соответствующие пониженному уровню неспецифической уязвимости, что, собственно, и проявляется затем в скорости возрастных изменений и динамике здоровья потомства. Но и для лиц старше 60 лет значение коэффициента корреляции между длительностью жизни родителей и потомков далеко от величин, характерных для сложных признаковс высокой наследуемостью. К примеру, коэффициент наследуемости роста составляет порядка 0,7. Подсчитано, что превышение родителями значений средней продолжительности жизни на 10 лет прибавляет к жизни детей, достигших 20-летнего возраста, 1 год.

Анализ материалов по генетике продолжительности жизни и старения, свидетельствуя о наличии наследственной составляющей, заставляет одновременно предполагать достаточно сложный характер ее участия, не позволяя сводить его к простым генетическим явлениям.

5.2. Генетические гипотезы старения: общая характеристика

Существует большое разнообразие мнений относительно уровня, форм, полноты и конкретных путей генетического контроля возрастного процесса – от наличия особых «генов старения» или «генов долголетия» (о рассматриваемых применительно к человеку, закономерно взаимодействующих генных комплексов, генетической программы для пострепродуктивной стадии индивидуального развития или специальных, включенных в геномтаймерных структур до утверждения примата стохастических мутационных повреждений наследственного материала, накопление которых приводит к цепной реакции,

катастрофе ошибок и потере клеточных функций, акцента на прогрессирующее с возрастом снижение эффективности молекулярной репарации ДНК или заявлений о том, что старение наследственно не фиксировано.

Не будет преувеличением сказать, что практически все сколько-нибудь значительные открытия, на которые богата генетика минувшего столетия, привлекались для объяснения природы старения. Из относительно недавних достижений в область интересов геронтологии уверенно вошел митохондриальный геном.

Многочисленные гипотезы, пытающиеся объяснить существо и механизмы старения, современная геронтология делит на 2 группы. Одни укладываются в представления о старении как о так или иначе запрограммированном пшогда в понимании «неизбежности», «обязательности») процессе. Другие исходят из того, что старение отражает собой естественный, вероятностный по времени и месту, не восполняемый износ биологических структур, воспринимаемый в широком смысле. В обеих группах есть место для гипотез, в которых фигурирует генетический фактор.

В первом случае – это либо программный механизм в его классическом генетическом варианте, т.е. присутствие в геноме биоинформаш или, другими словами, «инструкций», регламентирующих ход событий по содержанию, объему, месту и времени происходящего в пострепродуктивном периоде онтогенеза, либо механизм таймера (биологических часов), который служит сигналом завершения продуктивной фазы онтогенеза и/или репродуктивного периода и начала деструктивно-дезорганизационной фазы. При этом фенотипическое выражение и время такого сигнала относительно стадий постнатального развития эволюционно закреплено в генетических структурах клеток того или иного органа (тимус) или системы (гипоталамо-гипофизарная, лимфоидная).

Исследованиями последнего времени, выполненными на домашних животных (собаки, лошади) разных пород, модельных лабораторных животных (мыши), нередко включая сравнение последних с представителями природных популяций особей соответствующего вида, открыто немало генов, которые в своей определенной аллельной (мутантной) форме дают существенный (до 40%) прирост продолжительности жизни. Важнейшей задачей сегодняшнего дня, осознанной генетиками и геронтологами в связи с указанными открытиями, является точная характеристика механизма или совокупности процессов, посредством которых специфическая информация соответствующего аллеля или мутантной формы гена реализуется в желаемый, достаточно сложный фенотипический результат. Во втором случае – это прежде всего накопление в соматических клетках по ходу жизни генных или хромосомных мутаций, что обусловливает прогрессивное снижение функциональных возможностей и, таким образом, повышение вероятности смерти, чем, собственно, в наиболее общем виде и характеризуется старение. Неблагоприятный эффект таких мутаций может сочетаться с таким же действием мутантных аллелей или хромосомных аберраций, унаследованных потомком от родителей. В качестве самостоятельного рассматривается вариант, связывающий возрастные изменения с наличием в геноме мутантных аллелей с плейотропным эффектом, неблагоприятные проявления которых вынесены отбором за пределы репродуктивного периода в более поздний возраст – хорея Геттингтона. Правда, сейчас названное заболевание связывают также с недавно открытым феноменом генетического импринтинга.

Вместе с тем здесь нельзя исключить генокопирование.

В практическом отношении, говоря о возрастных изменениях, полезно сразу же уточнить, о генетическом контроле чего, собственно, идет речь. Если это «старение», то следует думать о специальной программе или каких-либо иных генетических детерминантах (например, таймерах), в соответствии с которыми оно организовано во времени и отнесено к различным клеточным типам, органам, системам организма. Такой программой или соответствующим детерминирующим механизмом могут быть отмечены, в частности, начало и скорость старения. Если же это «старость», то речь, видимо, идет о генетическом контроле развития признаков и свойств, по отдельности или в виде комплексов, характерных для старческого фенотипа. В таком случае следует ожидать участия (в том числе независимого – прогероидные синдромы) достаточного числа конкретных структурных и регуляторных генов.

Программные генетические гипотезы старения

В рамках представлений о запрограммированности старения предложен ряд гипотез. Индивидуальное развитие как процесс, отличающийся упорядоченностью по времени метаболических и структурно-функциональных преобразований, находится под контролем единой генетической регуляторной системы. На известной стадии постнатального развития, вследствие включения специальных «гаметогенных соматических мутаций», появляющихся в геномах в ходе эволюции видов, организующее действие системы нарушается. Это приводит к неконтролируемой дерепрессии генов с неблагоприятными морфофункциональными фенотипическими последствиями в виде возрастных изменений клеток, тканей и органов. Обратим внимание на то, что выключение упомянутой генной регуляторной системы ставится в связь с особой по своему биологическому предназначению категорией регуляторных мутаций. Мутации такого рода в геномах клеток не выявлены. Между тем именно они составляют ключевое звено гипотезы, поскольку в их отсутствие постулируемая генная регуляторная система есть ничто иное, как генетическая программа конструктивной фазы онтогенеза и, возможно, периода активного размножения, но не пострепродуктивной стадии.

Признавая право на существование взглядов, что старение организма является результатом кумулятивного эффекта старения строящих его клеток, W.R. Clark (1999) возлагает большие надежды на дальнейшее развитие проекта «геном человека», что приведет, по его мнению, к идентификации всех ключевых генов старения.

В этом же направлении думают и другие исследователи. Так, один из руководителей названного проекта проф. Ф. Коллинз (США) считает, что все гены, участвующие в процессе старения, будут каталогизированы к 2030 г.

Исследования природы факторов, обусловливающих рост продолжительности жизни представителей многих (по мнению некоторых авторов, практически всех) видов животных в условиях ограниченной диеты, привлекли внимание к путям регуляции белкового гомеостаза клеток. Оказалось, что заметная роль в этом плане принадлежит ферментам, катализирующим деацетилирование – ацети-лирование белков, а также убиквитинлигазам (убиквитин – небольших размеров белок, экспрессируемый эукариотическими клетками и отсутствующий у прокариот; молекулы убиквитина «метят» белки, предназначаемые для деграда-

ции), задействованным в процессах «идентификации и выбраковки» полипептидов с ошибками в структуре. Причиной несостоятельности конкретного ферментного механизма может быть выключение соответствующего гена. Среди представленных выше участников генетической составляющей старения понятны гены-эффекторы. Что же касается элементов с функциями генов-репрессоров и генов-регуляторов возрастных изменений и старения, то можно думать о широком круге генных систем – организации и контроля клеточного цикла, апоптоза, онко-трансформации, репарации ДНК, антиоксидантных. равно как и о свойствах эффекторных генов (аллельное состояние, рецессивность и доминантность) или принципах реализации биоинформации, связанной с ними, в фенотип (взаимодействие генов, включая неаллельных, генотипическая среда, норма реакции). Трудно избежать впечатления, что то, о чем здесь в принципе можно вести речь, вполне соответствует генетическим механизмам антибиостарения. Относя предлагаемую гипотезу к семейству программных генетических, необходимо отдавать отчет в том, что в данном случае программа – это весь геном (генотип) с присущими ему видовыми и индивидуальными особенностями.

Оригинальный вариант гипотезы запрограммированности старения, связывающий его с наличием специальной подпрограммы в общей генетической программе онтогенеза, предлагает А.М. Оловников. Действующий механизм подпрограммы состоит в недорепликации по краям (на концах хромосом, в области теломер) линейной полинуклеотидной матрицы ДНК, что приводит к прогрессивному укорочению молекулы в каждом из последующих клеточных делений. Путем таких концевых делеций, носящих в силу определенных особенностей репликации неизбежный, как бы «запланированный» характер, контролируется оптимальное или предельное число клеточных циклов (делений) в клеточных линиях разной функциональной специализации, что, в свою очередь, обеспечивает пространственно-временную упорядоченность морфогенезов. Старение при этом рассматривается как следствие ограничения числа клеточных делений, по прекращении которых клетки соответствующего типа в отсутствие обновления претерпевают необратимые изменения (стареют) и, в конце концов, погибают.

Хотя «теломерная гипотеза» рассматривается в разделе программных механизмов старения, недорепликация ДНК, приводящая, согласно взглядам ее сторонников, к блоку клеточной пролиферации, старению и гибели клеток, в связи с отсутствием реального биоинформационного содержания вряд ли может рассматриваться в качестве бесспорного аналога генетической программы соответствующего этапа индивидуального развития (пострепродуктивного). Вместе с тем закономерное укорочение теломерной ДНК в каждом из последовательных клеточных делений вполне отвечает требованиям, предъявляемым биологическим часам (таймеру), сигнализирующим по достижении заданного состояния смену приоритетов, в частности переход от конструктивной к деструктивной фазе жизненного цикла особи.

Сохранение исходной длины теломер в некоторых типах делящихся клеток происходит благодаря активности теломеразы – сложного макромолекулярного комплекса с ферментативной активностью, обеспечивающего достраивание теломерных (концевых) участков ДНК хромосом. У человека соответствующая ферментативная активность присутствует в половых, эмбриональных, стволовых и опухолевых клетках, отсутствуя в соматических

клетках. Есть данные о снижении устойчивости к стрессу и увеличении количества опухолей в отсутствии теломеразной активности.

Показано, что одновременно с укорочением теломерных участков экспрессируется ряд генов, подавляющих клеточное деление. Введение теломеразы в клетки человека в культуре продлевало срок их жизни.

Своеобразному поведению теломерной ДНК в митотических циклах приписывают роль генетического механизма «лимита Хейфлика», в соответствии с которым дифференцирующимся клеткам многоклеточного организма, в частности фибробластам млекопитающих, отводится ограниченное число делений. Происходящий блок пролиферации, в который вовлекаются и иммунокомпетентные клетки, рассматривается в качестве определяющего элемента всего комплекса возрастных изменений, получившего название «репликативное (клеточное) старение».

Идея о связи видового порядка продолжительности жизни (ВПЖ) с различным количеством клеточных поколений, представляющим свою норму для организмов каждого вида, заложенную уже в зародышевых клетках, высказывалась еще в первой половине XX в. Имея свою историю, она была возрождена Л. Хейфлик в серии публикаций 60-70-х годов минувшего *столетия. Внимание геронтологов привлекли,* в частности, данные о том, что фибробласты эмбрионов человека делятся в культуре 40-60 раз, клетки субъектов в возрасте от рождения до 20 лет – 20-40 раз, а лиц старше 20 лет – 10-20 раз. Сообщалось также, что эмбриональные фибробласты мыши в культуре удваивают свою численность 14-28 раз, цыпленка – 15-35 раз, человека, напомним, – 40-60 раз, черепахи – 72-114 раз. Приведенный ряд действительно характеризуется увеличивающимися от мыши к черепахе значениями максимальной зарегистрированной продолжительности жизни.

Внимательный анализ закономерностей роста клеточных культур показал ошибочность заключения о полном прекращении со временем в них клеточного деления. Количество делящихся клеток действительно относительно снижается, составляя в конечном итоге примерно 10%. тогда как остальная клеточная масса представлена дифференцирующимися не пролиферирующими и в итоге гибнущими клетками. Вывод о генетически запрограммированном (в смысле, установленным особенностями процесса репликации ДНК) видоспецифичном лимите числа клеточных удвоений как определяющем факторе продолжительности жизни и старения, таким образом, подвергается сомнению.

Несмотря на сомнения, о которых речь шла выше, феномен недорепликации ДНК и ограничение числа клеточных делений продолжают рассматриваться в качестве важного фактора «клеточного (репликативного) старения». Исследование закономерностей последнего составляет самостоятельное направление современной фундаментальной геронтологии. Показано, что в старении клеток разных цитотипов, определенную роль играют эпигенетические явления, к которым, наряду со структурными перестройками хроматина, блокированием клеточного цикла и др., причисляют также дестабилизацию теломерных участков хромосом. Есть также указания на причастность к процессу клеточного старения белков теплового шока, занимающих важное место в реакции клетки при изменении условий ее существования - повышение температуры среды, воздействия лучевыми факторами, оксидантами. В частности, мутации двух генов – Hsp90

(Heat shod protein 90) и TrxG (представитель группы генов Trithorax или Trx, продукты экспрессии которых путем взаимодействия с хроматином активируют транскрипцию; в последнем качестве они являются функциональными антагонистами генов группы Polycomb или Pc, продукты экспрессии которых тоже путем взаимодействия с хроматином, способствуя его гетерохроматиза-ции, вызывают репрессию транскрипционной активности) сходным образом сказываются на старении дрожжевых клеток. В эмбриогенезе многоклеточных животных гены Pc и Trx принимают, видимо, участие в регуляции функции гомеозисных генов, характеризующихся тканеспецифичностью экспрессии и занимающих ключевую позицию, в частности, в разграничении морфогенетических территорий, что результируется в предопределении направлений цитодифференцировки соответствующих групп клеток (т.е. в детерминации их судьбы в развивающемся организме). Известно, что нуклеотидные последовательности ДНК генов Pc. Trx и гемеозисных демонстрируют высокий эволюционный консерватизм, а следующий за актом детерминации этап клеточной дифференцировки предусматривает активную транскрипцию генов «домашнего хозяйства». Можно предположить, что мутации названных выше генов проявляются в изменении параметров «репликативного клеточного старения» благодаря их участию в регуляции клеточного цикла. Таким образом, еще раз выявляется связь генетики старения (в данном случае клеточного) с фундаментальными механизмами генетического обеспечения процессов индивидуального развития в его продуктивной фазе. Появление в рассмотренной ситуации генов теплового шока может свидетельствовать о значении для судьбы клетки сигналов извне.

Представления о связи длительности индивидуальной жизни с недорепликацией ДНК, особенно в части доказательства справедливости «теломерной гипотезы» в ситуации *in vivo,* стати объектом внимания геронтологов в связи с клонированием высших животных, в том числе млекопитающих. Если гипотеза верна, то возраст соматических клеток Долли на момент ее рождения должен был бы соответствовать возрасту ее генетической матери – овцы, из клетки молочной железы которой было извлечено известное ядро. К сожалению, исчерпывающих данных по указанному поводу после кончины Долли не появилось. Известно, что она прожила порядка 6 лет и это соответствует примерно половине средней продолжительности жизни (СПЖ) овец. С другой стороны, в экспериментах 60-70-х годов XX в. по клонированию земноводных группа Дж. Гердона продемонстрировала очевидную зависимость успеха пересадки ядер из дифференцированных клеток в энуклеированную (лишенную собственного ядра) яйцеклетку от возраста донора: от 100% для стадии гаструлы до 15-20% для стадии плавающего головастика.

Сейчас можно считать экспериментально установленным, что «теломерная гипотеза», основанная исключительно на феномене недорепликации ДНК концевых участков хромосом, неприменима в целях характеристики ведущего механизма старения ни *in vitro,* ни *in vivo.* Появляются, однако, модификации. Одна из них предлагает учитывать не только недорепликацию *(underreplication),* но и недовосстановление *(underrepair)* повреждений теломерной ДНК в процессе последовательных клеточных делений. Действительно, есть данные, что в сравнении с повреждениями ДНК внутренних участков хромосом повреждения ДНК теломер практически не исправляются. Обращают внимание и на то, что «ре-

пликативное старение» приводит не только к истощению пролиферативного потенциала, но также влияет на экспрессию генов клеток, уже вышедших из пролиферативного пула. Как предполагается, укорочение теломер приводит к ослаблению их связей с ядерным матриксом и, как следствие, к изменению пространственной ориентации и внутренней структуры (укладки?) хромосом, что может внести коррективы в экспрессию генов с фенотипическими проявлениями, типичными для клеточного старения.

В версии, развивающей представления о наличии ДНК-х «часов жизни», доложенной, в частности, в рамках программы Европейского конгресса Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (Санкт-Петербург, июль 2007 г.) и обозначенной как «хрономерная теория», А.М. Оловников постулирует наличие в постмитотических клетках гипоталамической области головного мозга своеобразных органелл – «перихромосомных» молекул ДНК, с укорочением которых, собственно, и связывается старение организма. При этом отмечается, что названное укорочение находится под контролем эпифиза.

Заслуживает упоминания еще один подход, связывающий старение с возрастными изменениями ДНК, а его «запрограммированность» с наличием биологического часового механизма. Известно, что некоторая часть цитозиновых азотистых оснований ДНК метилирована до 5-метилцитозина (5-МЦ). Установлено, что содержание 5-МЦ и функциональная активность клеток демонстрируют известную корреляцию, а в процессе старения (in vitro и in vivo) степень метилирования ДНК закономерно снижается. При этом допускается наличие в геномах группы генов AGE, ответственных за процесс старения, с высоким исходным уровнем метилирования. Одновременно постулируется наличие генов-репрессоров клеточной активности (аналогичных, к примеру, гену белка p53), промоторы которых также высоко-метилированы. Соответственно изложенному, дополненному анализом возрастной динамики активности фермента ДНК-метилазы, роль генетического механизма, обусловливающего «эффект Хейфлика», отводится (в противовес «теломерной гипотезе») падению с возрастом уровня метилирования цитозинов ДНК.

Современные программные гипотезы предопределенности старения как стадии онтогенеза практически не содержат указаний на наличие прямого биоинформационного генетического контроля возрастных изменений. Они лишь предлагают генотипические механизмы («гаметогенные соматические мутации», неадекватное функционирование генов-репрессоров и генов-регуляторов старения, недорепликация теломерной ДНК), делающие неизбежной деструктивно-дезадаптивную фазу индивидуального развития. Такой подход встречает понимание. Действительно, одной из главных характеристик состояния старости, к которому приводит старение, является выход особи из репродуктивного пула популяции. А это исключает работу естественного отбора, осуществляемую через избирательное размножение. Программа развития, ориентированная на активное выключение организма из репродукции лишена биологической целесообразности и, следовательно, смысла. Она не может быть поддержана отбором.

Внимания заслуживает наметившаяся в последнее время тенденция к рассмотрению фактов, ранее служивших основой самостоятельных гипотез старения, в их совокупности с целью создания синтетической, в принципе программной, теории. Предлагается, в частности, видеть соответствующий программный

механизм в прогрессирующем с возрастом ослаблении таких внутриклеточных феноменов, как репарация повреждений ДНК, специфическая каталитическая функция теломеразы, анти-оксидантные функции, специфическая активность белков теплового шока, выполняющих к тому же роль молекулярных «шаперонов», участвующих в процессах восстановления третичной структуры белковых молекул в случае ее нарушения, метилирование ДНК. Напомним, что ряд позиций перечня квалифицируются геронтологами как факторы антибиостарения.

Оценивая приведенный выше взгляд на природу старения, отметим, что речь, по существу, может идти о достаточно сложной многокомпонентной структуре возрастного процесса, отождествляемого в силу его неизбежности в онтогенезе с особой биологической функцией, на чем следует остановиться специально. В основу развиваемой концепции положены представления о том, что жизненные циклы биологических систем характеризуются завершенностью, которая обеспечивается специальным механизмом (фактически, механизмом самоуничтожения), реализация которого в соответствующей фазе онтогенеза, если речь идет о многоклеточном существе, в частности о человеке, обусловливается наличием отдельной эволюционно «проработанной» биологической программы. В названии цитированной выше работы В.П. Скулачева значится имя немецкого биолога А. Вейсмана, что указывает на идеологические корни концепции. Во второй половине XIX в. А. Вейсман сформулировал эволюционную теорию старения (известную также как теория программированной смерти), в которой автор рассматривает смерть многоклеточного организма как возникшее и закрепленное в процессе исторического развития жизни средство воспрепятствия возникновению в эволюции разного рода «монстров». Следует напомнить, что А. Вейсман последовательно отстаивал идею о том, что принцип отбора распространяется «на все ступени жизненных единиц». С его именем связывают также введение в биологический обиход понятия о бессмертной зародышевой плазме (линия половых клеток) и о конечной во времени, смертной соме – фенотипе в терминологии современной генетики. Одно из выдающихся открытий второй половины минувшего столетия – феномен запрограммированной клеточной гибели или апоптоз как один из «законных» вариантов завершения клетками жизненного цикла. Постулировано наличие в природе принципиально аналогичных механизмов завершения жизненных циклов, в частности отдельных внутриклеточных структур, например: митохондрий – митоптоз и особей – феноптоз. При этом мыслится, что феноптоз как совокупность изменений, отождествляемых со старением, повышающим вероятность смерти, представляет собой не следствие стохастического процесса накопления во времени «поломок», а определенную функцию, разворачивающуюся согласно соответствующей биологической программе. Строго говоря, конкретные причины возрастных структурно-функциональных потерь могут быть разными – как генотипического происхождения (в этом случае допустимо говорить о программном принципе), так и отражающие накопление в молекулах биополимеров, в частности ДНК, ошибок. Последнее сближает генетические программные и генетические стохастические гипотезы. В теории феноптоза ведущая роль отводится свободно радикальным процессам.

Стохастические генетические гипотезы старения

В основе гипотез такого рода лежит тезис о том, что старение и продолжительность жизни решающим образом зависят от состояния генотипа как це-

лостной системы. На начало самостоятельной жизни организма многое определяется «качеством» стартовой генетической программы, унаследованной им через гаметы родителей. В дальнейшем свои изменения вносят мутации, случающиеся и накапливающиеся по ходу жизни в ДНК соматических клеток.

Неизбежность мутационных изменений и их накопление обусловливает неотвратимость и прогрессирующий характер возрастной перестройки генома. Поскольку вследствие мутаций искажается биологическая информация, определяющая адекватное развитие и жизнедеятельность изначально, соответствующие изменения через механизм матричного синтеза ДНК и белка мультиплицируются, генерализуются и сказываются неблагоприятным образом на состоянии структур и процессов всех уровней морфофункциональной организации особи. «Качеством» родительской биологической информации может быть объяснен внутривидовой разброс по скорости старения и продолжительности жизни. С колебаниями интенсивности мутационного процесса под воздействием мутагенов окружающей среды можно связать экологически обусловленные изменения в скорости возрастной перестройки и длительности жизни на индивидуальном и популяционном уровнях. Таким образом, привлечение мутационной идеи дает возможность объяснить многие типичные стороны феномена старения.

Классические варианты мутационной гипотезы (теории) датируются концом 50-х годов XX в. Своим появлением они в немалой степени обязаны вниманию к радиационным эффектам в биологии, и в частности открытию феномена «радиационного старения». Последний заключается в способности ионизирующих излучений приближать начало и увеличивать скорость возрастной перестройки организма. Заметим также, что названная гипотеза складывалась в условиях, когда понимание принципов структурно-функциональной организации генома носило общий характер, а информация о внутренней организации гена, регуляции генетической активности, естественных антимутационных механизмах, в частности молекулярной репарации ДНК, попросту отсутствовала.

Суть одного из ранних и теоретически проработанных вариантов мутационной гипотезы старения состоит в следующем. Элементарным событием возрастного процесса является «возрастной удар», представляющий собой повреждение локуса хромосомы (мутацию) вследствие ошибок метаболизма, действия ионизирующих излучений и других мутагенов. Такие «удары» случайны по месту и времени, где и когда в клетках организма они происходят. Их мишень – удвоенный набор хромосом соматических клеток. Жизнь клетки прекращается в случае поражения двух гомологичных локусов или же полной генетической инактивации одной из хромосом пары при наличии в другой «ошибки», унаследованной от родителей. Гибель организма наступает, когда часть жизнеспособных клеток опускается до критической величины, постоянной для вида. Различия в длительности жизни организмов одного вида объясняются разным количеством мутаций, унаследованных от родителей. Реальность приведенного варианта ставилась автором в связь с выполнением ряда условий. Он применим к диплоидным организмам, в тканях которых, ответственных за старение, отсутствует клеточное деление или, по крайней мере, нет клеточного отбора, а мутации рецессивны. В подтверждение справедливости гипотезы приводился факт совпадения расчетного и полученного при обследовании популяции белых женщин США значений наиболее вероятного возраста смерти людей – около 85 лет.

Концептуальная и экспериментальная проработка мутационной гипотезы в ее ортодоксальном варианте, объясняющем старение потерей клеток вследствие мутаций, породила много сомнений, по которым не было дано удовлетворительных объяснений. Расчеты показывают, что при средней частоте мутирования у людей на локус за поколение вероятность того, что мутация поразит оба аллеля соответствующего гена в клетке 30-летнего человека, не превышает величину 1010. Приняв общее количество генов равным 60 000, получаем, что к названному возрасту в результате соматических мутаций погибнет всего 6 млн. клеток. Для сравнения, общее число неделящихся нервных клеток в головном мозге взрослого человека составляет 14 млрд., из которых ежесуточно гибнет от 50 до 100 тыс. Исследованиями последних десятилетий установлен и в целом охарактеризован генетический механизм запрограммированной гибели клеток (апоптоз) – обязательный участник мор-фогенетических процессов в конструктивной фазе онтогенеза. Как любое другое существенное событие названной фазы, апоптоз контролируется эволюционно проработанной системой генов, т.е. реализуется в соответствии со специальной, образно говоря «суицидальной», генетической программой, обслуживающей, тем не менее, не разрушительные, а созидательные по конечным результатам процессы развития. Наряду с клеточной пролиферацией, апоптоз является нормальным фактором динамики клеточных популяций (тканевых клеточных систем) в индивидуальном развитии и процессах жизнедеятельности. В качестве такового он задействован в определении числа клеток соответствующих функциональных типов. Отмечена роль апоптоза в таких явлениях, как обратное развитие паренхимы молочной железы по завершении лактации, инволюции желтого тела в яичниках. Доказано его участие в устранении пораженных вирусами, злокачественно перерождающихся и аллогенных клеток, а также клеток-гиперпродуцентов активных (свободнорадикальных) форм кислорода. И, тем не менее, апоптоз вносит свой вклад в развитие типичных для продвинутого возраста патологических состояний – нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний, атеросклероза.

Наряду с апоптозом, в организме на всех стадиях онтогенеза наблюдается некротическая гибель клеток вследствие действия цитотокси-ческих факторов эндо- и экзогенной природы. Именно об этой форме гибели можно думать в случае поражения соматических клеток случайными мутациями, правда, не имеющими, видимо, отношения к малигнизации. Клеточный некроз не решает формообразовательных задач, генетически не предопределен и стохастичен.

Постулаты стохастической мутационной гипотезы старения и определения продолжительности жизни не согласуются с рядом фактов. Во-первых, не обнаружено корреляции между интенсивностью мутационного процесса и возрастом: частота спонтанных мутаций одинакова у новорожденных, 20-30-летних и 60-летних людей. Во-вторых, фенотипические следствия мутаций в силу их случайности по конкретным медико-биологическим характеристикам не соответствуют закономерно возникающим в определенной временной последовательности до известной степени стереотипным (см. накопление в нейронах и кардиомиоцитах липофусцина) возрастным изменениям, наблюдаемым у всех особей вида. В-третьих, согласно мутационной гипотезе, продолжительность жизни и. следовательно, параметры скорости старения должны коррелировать с количеством гомологичных локусов в генотипе и длинной ядерной ДНК. Известно, однако, что

встречаемые среди представителей некоторых видов животных гаплоидные, диплоидные и триплоидные формы имеют сравнимую длительность жизни, а разные виды млекопитающих, характеризующиеся близкими значениями количества ДНК, по продолжительности жизни различаются на 1-2 порядка. В частности, ядра соматических клеток крысы и человека содержат практически одинаковое количество ДНК – 5,7 и 5,8 пг, соответственно, тогда как максимальная зарегистрированная длительность жизни у них составляет 3-4 года и более 100 лет. В-четвертых, интенсивность мутационного процесса сопоставима для соматических и половых клеток, в связи, с чем для сохранения полноценности генетической информации в ряду многих поколений организмов приходится допустить наличие для гаметогенной клеточной линии особых условий или высокоэффективного механизма репарации повреждений ДНК. В-пятых, представлениям о фатальности для «качества» генотипа соматических клеток мутационных повреждений, накапливающихся с возрастом, противоречат успешные опыты по получению взрослых амфибий из яйцеклеток с пересаженными в них ядрами дифференцированных клеток. Об этом же говорят данные о принципиальной возможности клонирования млекопитающих, хотя в этом случае исследователи встречаются с проблемами.

Ответом на замечания в адрес мутационной гипотезы старения стали вносимые в нее изменения. В частности, высказано предположение, что определяющие возрастной процесс мутации являются доминантными. Согласно иной версии, пагубные для организма последствия соматических мутаций развиваются вследствие изменения антигенных свойств мутировавших клеток с исходом в аутоиммунные реакции, с которыми, собственно, и связан главный механизм старения. Признавая в принципе ведущую роль мутаций в старении, некоторые авторы предлагали учитывать изменения в наследственных структурах только неделящихся или редко делящихся клеток (нервных, мышечных). Другие отдавали приоритет нарушениям генетического аппарата стволовых клеток кроветворной ткани или иммунокомпетентных клеток.

Исследования влияния на продолжительность жизни плодовых мух и мышей ионизирующих излучений вскрыли не нашедший должного объяснения, но воспроизводимый факт этапности процесса «радиационного старения». Момент мутагенного воздействия излучения на ДНК и видимые фенотипические следствия разделены. В связи с этим допускается наличие специфического для клеток животных генетического процесса. Последний трансформирует, возможно, унифицируя, в следующую за действием мутагена «потенциальную» фазу процесса «скрытые» изменения в «открытые» фенотипически проявляющиеся, в том числе типичные для старческого фенотипа. Названный механизм предположительно видят в разрушении систем генетической регуляции внутриклеточных процессов, повреждении механизмов молекулярной репарации ДНК, дезорганизации наследственного материала и деградации клеточных структур. Рассмотренные представления, которые можно квалифицировать как оригинальную, генетическую (но не программную в строгом понимании) гипотезу старения, сочетающую элементы стохастичности и запрограммированности (в смысле «обязательности» в связи с неизбежностью мутаций, в том числе под действием радиации) требуют для их верификации дальнейших исследований.

Вне зависимости от места, отводимого ДНК в возрастном процессе, два

принципиальных замечания критиков до сих пор не сняты. Во-первых, не получено доказательств того, что соматические мутации аккумулируются с возрастом, а возрастное снижение жизнеспособности организма определяется гибелью или накоплением клеток, несущих мутации. Во-вторых, нет неоспоримых свидетельств в пользу того, что соматические мутации являются начальным событием, ведущим к повреждениям клетки, а не следствием предшествующих цитоплазматических изменений.

Примеры заметного увеличения продолжительности жизни особей при наличии в генотипах определенных аллелей (мутантных форм) известных генов существуют, однако они относительно немногочисленны, а имеющиеся сведения нуждаются в осмыслении и систематизации. Нередко отсутствуют элементарные сведения о фенотипическом эффекте, обусловленном экспрессией или, наоборот, «молчанием» таких генов, о клеточных процессах, в генетическом сопровождении которых они участвуют и которые, в свою очередь, оказывают влияние на долгожительство, скорость возрастных изменений или на развитие возрастной патологии. Немаловажен вопрос, прямое ли это участие или опосредованное. Одинаково принципиальными являются знания о стадии индивидуального развития, когда гены экспрессируются, а также о том, определяют ли результаты генетических процессов ранних стадий онтогенеза ход и параметры последующих.

Более определенна ситуация с генетическим контролем скорости старения и предполагаемой (ожидаемой) продолжительности жизни. Во-первых, оба параметра зависят от процессов, происходящих в достаточно раннем возрасте. Так, среди наблюдаемых мышей потенциальных долгожителей удается определить уже в возрасте 3 месяцев. Это более мелкие, с меньшей массой и длиной тела животные. Напротив, крупные, с более длинным телом и более тяжелые мыши - кандидаты на сокращенную жизнь. Выяснено, что темпы роста мышей контролируются геном *IGF-I,* обусловливающим экспрессию *insulin-Hke-growth factor-I.* Продукция в организме значительных количеств названного фактора-залог короткой жизни, сниженных количеств-долгой. Приведенное правило с аналогичными результатами по признаку долгожительства проверено на собаках и лошадях.

Сравнение по определенным параметрам лабораторных и диких мышей подтвердило сформулированное выше заключение. Животные из природных популяций более мелкие дают меньше детенышей в помете, требуют большего времени для достижения половой зрелости и живут, в среднем, на 25% дольше.

Рекордсменами по продолжительности жизни (+40%) являются карликовые мыши, достигающие примерно 1/3 размера нормальных животных. Их физический статус и долгожительство определяются одним геном, функция которого состоит в снижении уровня экспрессии *IGF-I* и образования гормона щитовидной железы. Конечно, эти мыши характеризуются меньшей массой и плодовитостью, но выглядят моложе контрольных животных того же календарного возраста, легко обучаемы, у них не развиваются катаракты, их коллаген устойчив к возрастным изменениям. Карликовые мыши не только дольше живут, но они более здоровы. Клетки этих животных в условиях *in vitro* резистентны к действию таких вредоносных (даже смертельных) агентов, как ультрафиолет, нагревание, гербициды, некоторые металлы.

Обобщая полученные результаты, авторы делают принципиальный вывод о том, что повышение в проведенных ими опытах продолжительности

жизни и оптимизация (возможно, путем сдерживания процесса старения) возрастных изменений представляют собой побочное следствие действия генов, сохраненных в эволюции естественным отбором в связи с их позитивным участием в процессах репродукции, биологического созревания и роста.

Согласно результатам других исследований, положительные изменения по параметрам длительности жизни и старения, и тоже как побочное следствие, могут достигаться в связи с активностью генов, участвующих в процессах молекулярной репарации ДНК, поддержания пероксигеназного клеточного гомеостаза, сохранения теломерной ДНК и др.

5.3. Митохондриалычая мутационная гипотеза старения

В контексте стохастических генетических (непрограммных) гипотез старения и продолжительности жизни самостоятельный интерес представляет вопрос о значении мутационных изменений митохондриального генома. Напомним, что митохондриальный геном представлен кольцевой молекулой ДНК (хромосома М) небольших размеров – 16 569 н.п. в сравнении с 50-250 млн. н.п. в ядерных хромосомах. В связи с малой протяженностью межгенных участков и отсутствием интронов для хромосомы М характерна высокая плотность генов (смысловых нуклеотидных последовательностей). Каждая митохондрия имеет от 2 до 10 копий молекулы митохондриальной ДНК (мтДНК), что в пересчете на клетку дает несколько тысяч экземпляров. Митохондрия – самовоспроизводящаяся органелла с автономным аппаратом биосинтеза белка. Главная ее функция – обеспечение биосистем энергией – находится под генетическим контролем одновременно митохондриального и ядерного геномов. При этом гены синтеза ряда обязательных участников дыхательной цепи (3 субъединицы цитохром с-оксидазы, 6 компонентов АТФ-азы и по крайней мере 1 полипептид цитохрома b) имеют исключительно митохондриальную локализацию. В целом мтДНК содержит 13 генов, кодирующих полипептиды, 22 гена транспортной и 2 гена рибосомной РНК. Гены, обеспечивающие экспрессию 70 белков, участвующих в окислительном фосфорилировании, имеют ядерную локализацию. Под контролем ядерных генов находится процесс редупликации мтДНК.

Мутации митохондриального генома состоят в замене отдельных нуклеотидов (точковые мутации), делециях или дупликациях участков мтДНК, в снижении количества копий хромосомы М на клетку. Специфическим фенотипическим проявлением мутационных изменений митохондриального генома является биоэнергетическая недостаточность клеток, приводящая к функциональной ущербности органов и систем, развитию определенных хронических и дегенеративных заболеваний. Заболевания митохондриального генеза отличает прогрессирующий с возрастом характер, предположительно в связи с накоплением спонтанных изменений в мтДНК в процессе старения. Такое предположение имеет реальную основу, так как интенсивность мутирования митохондриальной ДНК очень высока. Она в 6-17 раз превосходит интенсивность мутирования ядерной ДНК.

Учитывая то, что синтез мтДНК зависит от экспрессии соответствующих сайтов ядерной ДНК, фенотипический результат в виде энергетической недостаточности может не быть связан с митохондриями напрямую. В частности, описаны так называемые межгеномные сигнальные эффекты, завися-

щие от мутаций ядерных генов, фенотипическое следствие которых состоит в феномене деплеции или истощения клеток митохондриями с развитием биоэнергетического дефицита. Особенностью фенотипических проявлений генотипических нарушений функции митохондрий на уровне организма является то, что степень их выраженности варьирует от органа к органу в связи с разной чувствительностью структур к недостатку энергоносителя (АТФ). В указанном плане в порядке снижения чувствительности они располагаются в следующем порядке: ЦНС, скелетная мускулатура, миокард, почки, печень, органы эндокринной системы.

Привлекательность митохондриальной версии мутационной гипотезы старения вытекает из ряда обстоятельств. Прежде всего, она исходит из приоритета ослабления энергообеспечения организма, что соответствует одной из наиболее общих характеристик возрастного процесса. В ней органично находят место два фактора – мутационные повреждения наследственного материала и химически агрессивные свободные радикалы. Причастность обоих факторов к феномену старения и определению видовой продолжительности жизни подтверждена многими исследованиями. Просматривается пусковой механизм возрастных изменений, связанный с неотъемлемой предпосылкой существования живых форм – необходимостью их энергообеспечения, что делает названные изменения неизбежными. С одной стороны, для поддержания жизни требуется энергия, наработка которой сопровождается образованием химически агрессивных радикалов. С другой – существует корреляция между интенсивностью основного обмена, продукцией активных форм кислорода (АФК) и порядком максимальной видовой длительности жизни. АФК повреждают близлежащие молекулы митохондриальной ДНК. Это, в свою очередь, сопровождается потерей эффективности функции митохондрий, ослаблением процесса их воспроизводства, а далее падением энергетического потенциала клеток, производительности аппарата биосинтеза белка, снижением адаптивно-гомеостатических возможностей и устойчивости к неблагоприятным воздействиям. Из сказанного вытекает, что биологический механизм снабжения клеток и тканей энергией, с необходимостью предусматривающий возникновение свободных радикалов, содержит в себе условие своего собственного торможения. Это и составляет, по мнению ряда авторов, стартовый пункт возрастной перестройки организма. Отсюда следует, что определенная роль в повреждении мтДНК, наряду со свободными радикалами, принадлежи! тепловым колебаниям, а также то, что существенные стороны возрастного процесса связаны с повреждением мембран и изменениями состояния генотипа в его полном объеме, включая как митохондриальную, так и ядерную часть. В пользу мутационно-своболнорадикальноп митохондриальной гипотезы говорят и сведения о том, что в митохондриях содержится относительно мало супероксиддисмутазы (антиокеи-дантная функция), а репарация молекулярных повреждений ДНК названных органелл менее эффективна в сравнении с ядерной.

В ряде работ показано, что скорость синтеза митохондриальных белков ядерного кодирования у старых крыс сохраняется на уровне, присущем клеткам молодых взрослых животных, или несколько превышает последний, тогда как скорость образования белков митохондриального кодирования снижается примерно на 40. Эти данные, однако, не находят подтверждения во всех исследованиях. С другой стороны, описана возрастзависимая деления хромосомы М в об-

ласти локализации генов, кодирующих ряд субъединиц цитохром-оксидаз-ного и коэнзим-Q-редуктазного комплексов дыхательной цепи. Примечательно, что содержание дилетированных молекул мтДНК оказывается в 16-64 раза выше в мышце сердца, диафрагме, головном мозге в сравнении с печенью, почкой, кожей, легкими, селезенкой. Приведенные различия соответствуют высокой скоррелированности уровня делетирования с такими характеристиками клеточных популяций, как низкая митотическая активность, большие размеры клеток и повышенная скорость метаболизма. В группе лиц в возрасте 24-97 лет с клиническими проявлениями дисфункции сердца наблюдался рост количества дилетированных молекул мтДНК. У больных коронарным атеросклерозом деле-ции в различных районах мтДНК обнаруживаются в 7-200 раз чаще, чем у здоровых лиц того же возраста. Описаны примеры изменения энергетической функции митохондрий в результате мутаций ядерной ДНК, в частности. по локусу, картированному на длинном плече 19 хромосомы, Изложенные выше факты свидетельствуют о возрастном накоплении стохастических мутационных изменений митохондриального генома, которые приводят к появлению клеток с различными биоэнергетическими свойствами. В определенной своей части такие изменения могут составлять самостоятельное звено возрастного процесса или патогенеза ряда возрастсвязанных дегенеративных состояний.

Изложенные в данном разделе сведения полезно сопоставить с представлениями о роли в процессе старения изменений митохондриаль-ных мембран.

Выше приводилось мнение, согласно которому содержательная сторона старения с его леструктивно-дезадаптационной направленностью, снижением жизнеспособности и репродуктивной активности не может контролироваться генетически непосредственно. Основанием к такому заключению служит структура эволюционного процесса, формирующего видовые генетические программы развития и жизнедеятельности. Центральным элементом этого процесса является размножение как механизм закрепления и распространения в поколениях биологически целесообразных признаков (и генов), прошедших испытание естественным отбором. Между тем пострепродуктивная фаза онтогенеза представляет собой неотъемлемую составляющую индивидуального развития, по крайней мере, многоклеточных животных, отличающуюся вполне очерченными морфологическими, функциональными, метаболическими и другими признаками, а существующие в природе виды устойчиво различаются по продолжительности жизни и скорости возрастной перестройки организма.

Закономерность и видовые особенности старения вполне объяснимы без привлечения специальных генов или генетических программ, регламентирующих пространственно-временную структуру и фактологию возрастного процесса. И то и другое может вытекать из эволюционно обусловленных характеристик генотипа (генома) как системы взаимодействующих функционально-генетических и регуляторных нуклеотидных последовательностей (сайтов ДНК), которая обеспечивает конструктивный морфо- и функциогенез, выживание и размножение особей соответствующего вида. Генотип (геном), как любая биологическая конструкция, обладает конечным рабочим ресурсом. Мерой последнего является устойчивость системы, в том числе во времени. Порядок устойчивости как интегральная величина формируется ко-

эволюционным путем в связи и в соответствии с генетической основой жизненно важных параметров, свойственных типу структурно-функциональной организации того или иного вида животных. Можно предположить, что жизненный ресурс, гарантирующий выживание и размножение, на самом деле у большинства видов животных несколько выше минимально достаточного, что допускает продолжение жизни за пределы активного репродуктивного периода. Вопрос в другом: сколь долгим и каким по содержанию может быть этот период? Поскольку на этот отрезок онтогенеза нет специального программно-генетического обеспечения, он характеризуется в силу происходящих некомпенсируемых энтропийных явлений нарастанием деструктивно-дестабилизационных изменений, т.е. старением биологических структур, в том числе, генома и организма в целом.

Утверждение коэволюционного принципа означает признание, что старение представляет собой неизбежный, но вторичный результат эволюции главных видовых признаков и свойств. В этом случае такие характеристики, как скорость старения и особенности распределения старческих изменений по различным органам и системам, с которыми связаны продолжительность жизни и патология продвинутого возраста, отражают зафиксированный в генофондах популяций и генотипах особей суммарный потенциал жизнеспособности и условия его расходования. Следует, однако, учитывать, что в технологии жизни генетическим структурам принадлежит уникальная роль первичного источника информации, от которой зависит существование клеток и организма. В процессе реализации в индивидуальном развитии и жизнедеятельности эта информация проявляет себя в каждой структуре или функциональном отправлении. Понятно, что любое ее искажение, унаследованное или приобретенное, или изменение, вызывающее функциональную дестабилизацию генома, может быть многократно усилено и сказаться на состоянии различных клеточных групп, тканей, органов. В отсутствие программы позитивного развития особи в пострепродуктивном периоде геном стареет так же, как любая другая структура, однако вклад его изменений в возрастную перестройку организма может быть несравнимо большим.

В пользу «вторичности» природы изменений генетических функций при старении говорит фактический материал, накопленный наукой в немалой степени еще до «эры великих генетических открытий». С одной стороны, он свидетельствует о том, что само наличие старения как особого биологического явления отражает наиболее общие стороны филогенеза обширной группы живых существ – эукариотических, и прежде всего многоклеточных организмов. Именно поэтому оно присутствует в онтогенезе и в основных своих проявлениях сходно у всех животных. С другой стороны, видоспецифические черты процесса, прежде всего порядок его скорости, определяются особенностями эволюционной судьбы видов. Эти черты отражены в соответствующих генофондах, но, по всей видимости, опосредованно через эволюционно коррелятивную связь с параметрами, находящимися под прямым генетическим контролем. Таким образом, старение, будучи лишенным собственной генетической программы, тем не менее становится неотъемлемой частью индивидуального развития. Роль лидирующего фактора, активное эволюционно-генетическое оформление которого задает свойственную виду

содержательно-временную структуру онтогенеза, в том числе и по завершении репродукции, ряд авторов приписывает половому размножению (В.М. Дильман, 1987).

Рассмотрим под указанным углом зрения некоторые факты. Так, в природе известны виды, для которых характерно однократное размножение. Из таких животных более известны лососи, гибнущие непосредственно после нереста, хотя в описываемую группу входят кишечнополостные, черви, моллюски, насекомые, даже млекопитающие (сумчатые мыши). Эти животные отличаются закономерно наступающими вслед за участием в репродуктивном цикле лавинообразными деструктивно-дезинтеграционными изменениями, приводящими их к гибели. Для рассматриваемой ситуации трудно предполагать наличие особой программы самоликвидации. Более вероятно другое: морфофизиологический ресурс и гормонально-метаболические условия достижения половой зрелости и успешного размножения, «отработанные» эволюцией и действительно зафиксированные в генофонда соответствующих видов таковы, что они, будучи реализованными в репродуктивном акте. не оставляют особям возможности сохранять жизнь далее. С чисто биологических позиций, впрочем, последнее не вызывает неприятия, так как приведенная структура жизненного цикла с однократным размножением вполне обеспечивает выживание вида.

Большинство видов животных характеризуется многократным размножением. Именно у них наблюдается старение в его классических проявлениях, которое растягивается на более или менее продолжительный срок, по существу, формируя пострепродуктивную стадию онтогенеза. В контексте рассматриваемых вопросов не лишены интереса сведения о режиме старения особей разных сезонных популяций незимоспящих животных. В частности, мыши-полевки, родившиеся весной, быстро достигают состояния половой зрелости, размножаются и вымирают со всеми признаками старения в возрасте 5-6 месяцев. Особи же, родившиеся к осени, переживают зиму, приобретают половую зрелость и размножаются весной в возрасте примерно 11 месяцев, отличаясь от особей весенней генерации более медленным половым созреванием, замедленными темпами старения и в 3-5 раз более долгой жизнью. Пониженный темп старения и увеличенная продолжительность жизни типичны также для членов зимующих популяций самок насекомых в сравнении с членами незимующих популяций. Последнее придает явлению универсальный характер. Примечательно, что определяющим моментом более долгой жизни в приведенных примерах является замедление полового созревания, скорость которого при исходно одном и том же генофонде зависит от условий жизни и развития членов популяции. В подобных ситуациях резонно думать скорее не о наличии двух программ индивидуального развития (для весенней и осенней субпопуляций), а о нередко игнорируемых геронтологами фундаментальных генетических положениях – системном принципе функциональной организации генотипа (генома) и такой его характеристике, как норма реакции на условия развития и жизнедеятельности. Благодаря отмеченному при одной и той же наследственной информации вид через феномен модификационной изменчивости существенно расширяет свой адаптивный потенциал. Можно предположить, что лидирующим фактором, регули-

рующим темпы старения и продолжительность жизни, является временной режим реализации видоспецифической генетической программы конструктивного морфо- и функциогенеза, определяющей половое созревание и репродуктивную готовность, для которой характерна в целом достаточно широкая норма реакции.

С общегеронтологических позиций период полового созревания действительно привлекает внимание. Во-первых, методом расчета межвидовых корреляций на материале по 177 видам млекопитающих выявляется отчетливая положительная связь между максимальной зарегистрированной видовой продолжительностью жизни, с одной стороны, и длительностью периода внутриутробного развития и возрастом полового созревания, с другой. Указанная закономерность распространяется также на рыб и членистоногих, что придает ей общий характер. Во-вторых, анализ таблиц смертности млекопитающих, в том числе человека, рыб, насекомых, показывает, что минимум интенсивности смертности (т.е. максимум морфофункционального ресурса и жизненности) приходится именно на возраст полового созревания. Последнее обстоятельство интересно в свете представлений о связи параметров продолжительности жизни и старения с уровнем надежности, объемом резервирования и, следовательно, «запасом прочности» структурно-физиологических и регуляторных, в том числе генетических, механизмов жизнеобеспечения.

Время жизни систем, включая биологические, обусловливается не отдельной программой ограничительного свойства, но особенностями их устройства и функционирования, которые в полной мере раскрываются в связи с биологической (половой) зрелостью и в период активного размножения. Здесь уместно вспомнить, что видовой порядок продолжительности жизни отрицательным образом коррелирует с таким важным для жизнедеятельности организмов видоспецифическим параметром, как основной обмен в зрелом состоянии (правило М. Рубнера). Очевидно, что названный параметр, наряду с продолжительностью эмбриогенеза или возрастом полового созревания, характеризует наиболее общие стороны биологии вида, тип структурно-функциональной организации его представителей как таковой. Такие параметры определяются сложной генетической программой конструктивной фазы индивидуального развития, в которой задействованы многие гены и генные комплексы, закономерным образом взаимодействующие друг с другом со сменой пиков активности по стадиям онтогенеза, по существу, система генотипа (генома) в целом. Таким образом, коррелятивно эволюционная связь порядка видовой продолжительности жизни с вышепоименованными параметрами выводит проблему генетической составляющей старения за рамки генного или хромосомного уровней в область геномного, т.е. системного уровня генетических процессов.

В связи со сказанным полезно вспомнить одну из генетических в своей основе гипотез, объясняющую старение вынесением за пределы репродуктивного возраста вредных проявлений плейотропных генов, активность которых, тем не менее, необходима на определенной стадии конструктивной фазы индивидуального развития и/или размножения. Касаясь этой темы в книге с обращающим внимание названием «Эгоистичный ген», что максимальное

фенотипическое проявление отдельных генов приходится, как правило, на определенную стадию онтогенеза – эмбриогенез, детство, молодой или средний возраст, для некоторых генов старость. Кроме того, естественный отбор благоприятствует тем генам, которые, наряду с прочими функциями, сдвигают на более поздние сроки действие летальных и полулетальных генов, а также способствуют более раннему фенотипическому проявлению благоприятных генов. Другими словами, речь идет о работающих на уровне генома эволюционно закрепленных механизмах генетического контроля количественных и качественных изменений генной активности в онтогенезе. Физиологический эффект такого контроля заключается в минимизации негативных и максимизации позитивных генных влияний на жизненность особей в период подготовки и осуществления функции продолжения рода. Возрастные изменения пострепродуктивного периода представляются в этом случае фактически побочным незапрограммированным, но генетически предопределенным продуктом биологически целесообразной эволюционной стратегии. Предопределение, о котором идет речь, обусловливается видовыми особенностями функционально-генетического дизайна и системными характеристиками геномов. Таким образом, генетическая компонента возрастной перестройки в ее полном объеме действительно соответствует не генному или хромосомному, а геномному уровню, отражая меру устойчивости и рабочий ресурс генетического аппарата клеток как целого. При этом сам геном по его внутреннему устройству должен быть охарактеризован как своего рода «конфедерация генов». Здесь полезно вспомнить о выделении генетиками относительно отдельных генов так называемой генотипической среды их функционирования, формируемой всеми другими генами. В процессе эволюции каждый сохраняющийся в поколениях ген проходит отбор на способность интегрироваться и кооперироваться со своей генотипической средой.

Разделение полезных и вредных проявлений плейотропных генов по возрастам достигается предположительно путем внутригеномных регуляций (эпистаз, гены-модификаторы), а также изменений генной активности в пределах нормы реакции на фоне, к примеру, возрастной гормональной перестройки организма. Отсроченное проявление в фенотипе неблагоприятных сторон генной активности может определяться и некоторыми характеристиками системы генотипа в целом. Так, клинические признаки моногенного наследственного заболевания хореи Гентингтона, типичного для лиц, перешагнувших активный репродуктивный возраст, регистрируются раньше и отличаются большей тяжестью, если мутантный аллель унаследован ребенком от отца. Трактуют описанную ситуацию, как пример геномного импринтинта (геномной памяти) – генетического феномена, описанного сравнительно недавно. Он состоит в том, что благодаря закономерной специфической маркировке отцовских и материнских хромосом еще в гаметогенезе в клетках потомка по импринтированному сайту ДНК имеет место моноаллельная экспрессия, т.е. признак определяется исключительно либо материнским, либо отцовским аллелем. Рассматриваемое заболевание является, по-видимому, примером еще одного феномена, выпадающего из традиционных представлений о закономерностях наследования и получившего название генетической антиципации или упреждения. На фенотипическом уровне он заключа-

ется в более раннем проявлении и нарастании тяжести соответствующих симптомов в каждом из последующих поколений родословной. Генетическая суть явления заключается в том, что в пределах локуса хореи Гентингтона (короткое плечо хромосомы 4) находится высокоизменчивый тринуклеотидный повтор ЦАГ. Нестабильность повтора проявляется в тенденции к росту числа копий триплета в ряду поколений. Хромосомы фенотипически нормальных людей содержат от 11 до 36 копий ЦАГ. Увеличение их числа свыше 42 приводит к заболеванию, причем у отдельных больных насчитывалось более 100 копий. Для хореи Гентингтона, как и для ряда других наследственных неврологических заболеваний – спинно-мозжечковой атаксии и дентато-рубро-паллидолюисовой атрофии, генетика которых связана с экспансией числа повторов ЦАГ, – показана отчетливая корреляция между возрастом начала болезни и количеством триплетов в повторе. Обращает внимание участие в определении фенотипа при хорее Гентингтона сразу двух нетрадиционных генетических феноменов – геномного импринтинга и генетической антиципации. Механизмы названных феноменов точно неизвестны, но в обоих случаях предположительно происходит метилирование ДНК, соответственно, специфическое и аномальное.

Представленные выше соображения связывают генетическую составляющую старения с наиболее общими принципами структурно-функциональной организации и определяющими векторами эволюции клеточного генома скорее, чем с наличием специальной программы или отдельных «генов старения». Действительно, данные многочисленных исследований свидетельствуют в пользу того, что практически любой из известных генетических феноменов вносит свой вклад в реализацию видового порядка продолжительности жизни и старения, изменяя, прежде всего скорость последнего. Стартовая программа индивидуального развития как следствие статистически случайного объединения геномов половых клеток родителей, геномный импринтинг как важное событие гаметогенеза, «конфедеративный» принцип (функционирования генов и роль генотипи-ческой среды, гетерозис, норма реакции и молификационная изменчивость, унаследованные генные и хромосомные мутации, определяющие биологическое качество стартовой программы онтогенеза, «радиационное старение», иллюстрирующее роль внешней среды и экологических факторов, мишенью которым служит ДНК. Ошибки репликации, рекомбинации и репарации ДНК эндогенной природы, возрастные изменения активности ДНК-полимеразы – все находит место в многоплановой генетической картине старения. С другой стороны, в структурно-функциональной палитре генома присутствуют факторы антммутационной направленности – вырожденность биологического кола, молекулярная репарация ДНК, повышающие устойчивость генетических процессов в организме, а также элементы резервирования жизненно необходимой генетической информации – экстракопирование рибосомальных РНК-овых и гистоновых сайтов, диплоидность клеток высших организмов. Логично допустить, что видовой порядок продолжительности жизни и индивидуальные показатели скорости старения исходно вытекают из объема рабочего ресурса и уровня молекулярно-функииональной стабилизации системы генотипа. Приоритетная роль в определении и возрастной динамике указанных параметров отдельно взятого организма принадле-

жит, по всей видимости, стартовой генетической программе, интенсивности леструктивно-дестабилизирующих воздействий на генетический аппарат в процессе индивидуального развития и жизнедеятельности, порядку резервирования, восстановления и компенсации генетических функций.

Взгляд на природу генетической составляющей старения, приведенный выше, вполне соответствует представлениям о возрастной перестройке организма как о процессе ухудшения функционирования сложных обособленных систем во времени вследствие накопления неустраняемых дефектов на всех структурных уровнях (В.И. Донцов, В.Н. Крутько и А.А. Подколзин, 1997).

РАЗДЕЛ 6. СТАРЕНИЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ

В 70—80-е годы минувшего столетия интенсифицировались и приобрели высокую результативность исследования в области мембранологии – отрасли биохимии и биофизики, рассматривающей строение, химический состав и механизмы функционирования клеточных мембран. Движению биомедицинской науки в этом направлении способствовало развитие методов биохимического анализа мембранных компонентов, в основном – фосфолипидов и белков, а также появление подходов к изучению плотности упаковки молекул в мембранах с применением встраиваемых в нее «сигнальных» молекул (зондов) – флуоресцентных или спиновых. Регистрация, соответственно, флуоресценции или спектра позволяет оценить состояние соответствующих областей мембраны. Среди указанных исследований свое место занимают работы, описывающие изменения мембран в жизненном цикле клетки, в том числе при ее (клетки) старении.

Возрастная динамика параметров клеточных мембран (плазматической, внутриклеточных), строго говоря, характеризует процесс старения на клеточном уровне. Вместе с тем нередко исследователи допускают, что если старение организма определяется в основном старением клеток, причем в первую очередь высокодиф-ференцированных, то не должно существовать принципиальной разницы между старением отдельных клеточных структур на уровне собственно клеток (например, в культуре) и на уровне клеток, встроенных в организм.

Объектом изучения обычно служат свойства наружных плазматических или внутриклеточных мембран, определяемые прежде всего активностью встроенных в них ферментов, рецепторов и других белков. При этом широко применяется модификация мембран *(in vitro* и *in vivo)* путем разнообразных внешних воздействий с целью определить их (мембран) устойчивость и жизнеспособность в различные возрастные периоды.

Геронтологическую мембранологию, с одной стороны, отличают специфические модели. Так, исследуется старение плазматических мембран красных кровяных клеток in *vivo* путем сравнения разных фракций эритроцитов, выделяемых из крови конкретного организма, разделяемы соответственно их возрасту в пределах отпущенного срока жизни в кровяном русле, но безотносительно к возрасту донора (пример модели клеточного старения как такового). С другой - в ней используются подходы, традиционные для общей цитогеронгологии. В частности, анализируется старение мембран различных типов клеток, выращиваемых в культуре, или же сравниваются мембраны клеток, полученных от доноров разного возраста. В связи с отмеченным по-

стулируется, что результаты работ по исследованию мембран стареющих клеток независимо от среды, в которой это старение происходит, дают в целом общую картину роли (или перестройки) мембран в этом процессе. Обозначенный постулат может быть принят, однако, с оговорками. Широкое использование в последнее время клеточных культур в целях изучения фундаментальных биомеханизмов развития и жизнедеятельности (клеточная пролиферация, дифференцировка рецепция, апоптоз и онкотрансформация, межклеточные взаимодействия и язык межклеточного общения), а также для решения прикладных задач в интересах фармакологии, токсикологии, фармацевтической и биотехнологической промышленности обозначило проблему особенностей клеточных реакций в зависимости от условий их существования – *in vitro* или *in vivo* – как ненадуманную.

Первые работы, продемонстрировавшие возрастные изменения мембран, выполнены в условиях клеточных культур. Было показано возрастное снижение биосинтеза холестерина с уменьшением его расходования на построение новых мембран делящихся клеток. Было отмечено также снижение подвижности мембранных белков и липидных зондов. Анализ экспериментальных данных об изменениях подвижности зондов и состава мембран привел к предположению о закономерности изменений плотности упаковки (называемой чаще микровязкостью или жидкостностью мембран) молекул в мембранах в процессе клеточного развития и старения. Была высказана идея о клеточных механизмах регуляции возрастных изменений клеток посредством контроля физических свойств мембраны. В соответствии с названной идеей старение клетки – это в первую очередь старение ее мембран, выражающееся в уменьшении подвижности белков и липидов вследствие большей микровязкости мембран. Здесь возможна, хотя и формальная, но демонстративная аналогия «замерзанию» организмов при понижении температуры окружающей среды. Причины названного выше изменения мембран видятся, во-первых, в прекращении или существенном сокращении) расхода холестерина на построение новых клеток и образование соответствующих гормонов и, во-вторых, в постепенном его (холестерина) накоплении в мембранах.

Представление об изменении микровязкости мембран как основы старения является оригинадным вариантом «мембранной (или, точнее, мембранно-микровязкостной) гипотезы старения». Вместе с тем в 1997 г. под буквально тем же названием *{«the membrane hypothesis of aging»)* достоянием научной общественности становится несколько иная идея, также исходящая из приоритета мембранных изменений. Эта последняя связывает конечное звено, вписывающее мембранные преобразования в общую картину старения организма, не с физическим и/или функциональным состоянием мембраны, а лишь с одним фактором – потерей способности контролировать синтез внутри клеточного мембранного материала, избыточное накопление которого и приводит к старению.

6.1. Мембраны эритроцитов, стареющих при циркуляции в кровяном русле

Ряд принципиальных фактов был получен на эритроцитах, извлеченных из кровяного русла животных или людей и фракционированных по их (клеток) возрасту на основе различной плотности.

По мере старения названных клеток наблюдается рост микровязкости липидной области мембраны, подавление активности типичного липидзави-

симого фермента Na^+, K^+-АТФазы, снижение относительного количества липидов и изменение их состава. Так как разные по своим свойствам липиды сдвигают микровязкость в разном направлении, определяющей тенденцией, влияющей на возрастное увеличение микровязкости эритроцитарных плазматических мембран, принято считать не только молярное отношение холестерин/фосфолипиды, но также соотношение суммарных количеств «уплотняющих» или риджифицирующих липидов (холестерин + сфингомиелин) и липидов, «разжижающих» мембрану (фосфатидилхолин + фосфатидилэтаноламин).

Снижение активности Na+,К+-АТФазы мембран по мере их старения показано для эритроцитов ряда видов. При этом отмечается определенная видовая специфика. Так, на эритроцитах человека и кролика, в отличие от клеток крысы, не наблюдали повышения отношения холестерин/фосфолипиды.

В исследованиях на фракционированных эритроцитах крысы показано, что старение клеток в процессе циркуляции в организме сопряжено со снижением скорости этерификации и изменением состава жирных кислот во 2-м положении основных фосфолипидов – фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, что приводит к снижению мембранной жидкостности. Принципиально сходные результаты по характеристике микровязкости мембран получены на фракционированных по плотности эритроцитах форели. Эти данные говорят о возможности возрастного увеличения микровязкости эритроцитарных плазматических мембран без изменений в химическом составе липидов.

В качестве существенной причины возрастного изменения мембран различных клеточных типов в последнее время рассматривается активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Так, показано накопление продуктов ПОЛ в основных фосфолипидах – фосфатидилхолине и фосфатидилэтаноламине в ходе старения циркулирующих эритроцитов человека. При этом во время циркуляции в кровяном русле изменяются не только липидные области мембраны эритроцитов, но также и мембранные белки. Они подвергаются воздействию процессов гликозилирования, играющих, как полагают, существенную роль при старении и связанных с ним болезнях, таких как диабет, атеросклероз, болезнь Альцгеймера.

6.2. Старение внутриклеточных мембран. Митохондриальная дисфункция

Изменения внутриклеточных органелл при старении в свете мембранной гипотезы исследовались на выделенных препаратах соответствующих мембран – эндоплазматического ретикулума (микросомальных) и митохондриальных.

Результаты работ по изучению влияния возраста на состояние микросомальных мембран противоречивы. Тем не менее, возрастание их микровязкости отмечалось, в частности, в микросомах гепатоцитов крыс в возрастном интервале 2-6 месяцев.

Показано, что изменение содержания индивидуальных фосфолипидов в микросомальных мембранах печени крысы с возрастом тесно связано с фосфолипид-транспортной активностью цитозоля, другими словами, активностью белков, осуществляющих перенос фосфолипидов внутри клетки между мембранами. При этом наблюдается положительная корреляция активности белка-переносчика с содержанием фосфатидилхолина микросом и отрицательная с содержанием фосфатидилэтаноламина.

Другим фактором, влияющим на содержание фосфолипидов во внутриклеточных мембранах, является активность биосинтетических и гидролитических процессов, также меняющаяся с возрастом. Есть данные о снижении в мозге крыс при старении активности фосфохолинии-тидилтрансферазы, ответственной за биосинтез фосфатидилхолина.

Основным фактором, влияющим на мембраны эндоплазматического ретикулума при старении, считают перекисное окисление липидов. Для гепатоцитов крысы показано связанное с возрастом окислительное повреждение микросомальных мембран. У крыс 17-месячного возраста с помощью высокоразрешающей жидкостной хроматографии обнаружено в 2,7 раза большее содержание перекисей в фос-фатидилхолинс и фосфатидилэтаноламине, чем у 2-месячных животных, что указывает на существенное окисление мембранных фосфолипидов, хоть и меньшее, чем плазматических мембран.

Сравнивался соотносительный вклад таких факторов, как перекисное окисление липидов и содержание холестерина в повышение микровязкости мембран при старении. Оказалось, что мембраны в плане повышения микровязкости более чувствительны к ПОЛ, чем к нагрузке холестерином. Исходя из этого, предполагается, что изменения липидной структуры в результате ПОЛ вносят больший вклад в повышение мембранной микровязкости при старении, чем изменение в уровне холестерина. На наш взгляд, эта точка зрения применима только к мембранам эндоплазматического ретикулума, для которых холестерин как таковой вообще не является существенным компонентом, чем объясняется его плохое встраивание в мембрану и незначительное влияние на ее структуру. Данных по изменению мембран митохондрий при старении больше и они более определенны.

В митохондриях миокарда крыс обнаружено повышение с возрастом относительного содержания холестерина, сфингомиелина и насыщенных жирных кислот в фосфолипидах, втом числе в специфичном компоненте митохондрпальных фосфолипидов кардиолипине. Эти результаты интерпретируются как указание на возрастное снижение жидкостности митохондриальных мембран старых животных. Предполагают, что такое изменение мембран митохондрий связано со снижением их энергетических функций и может быть частично ответственно за ослабление функции миокарда с возрастом. Снижение жидкостности мембран митохондрий при старении отмечено рядом авторов. Основную причину этого видят в окислении мембранных липидов вследствие ослабления эффективности защитных систем организма.

При старении митохондрии делаются более чувствительными к внешним воздействиям, втом числе к ПОЛ. Повышение с возрастом образования продуктов ПОЛ наблюдалось в митохондриях сердца крыс, причем они не просто оказывались «жертвами» перекисного окисления, подобно другим мембранам, но и сами становились продуцентами новых оксидантов. В митохондриях клеток домашней мухи, например, выявлено двукратное увеличение продукции H_2O_2 при старении; в митохондриях гепатоцитов старых крыс – на 23%.

Чувствительность к оксидантам, в свою очередь, обусловлена изменениями в составе мембранных липидов, например снижением уровня линолевой кислоты. В митохондриях большая часть этой ненасыщенной кислоты этерифицирована в кардиолипине, играющем существенную роль в функционировании многих белков внутренней митохондриальной мембраны. Полиглицеро-

фосфатидкардиолипин, будучи минорным компонентом других мембран, в митохондриях составляет 16-18%, являясь третьим по количеству фосфолипидом, после фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. Он играет существенную роль в поддержании активности многих ключевых ферментов внутренней мембраны митохондрий. Поэтому естественно ожидать, что увеличение доступности кардиолипина к окислению при старении, приводящее к появлению несвойственных ему насыщенных длинноцепочечных жирных кислот, может вызвать нарушение нормального функционирования митохондрий.

Производимые митохондриями при старении оксиданты (выполнение в любом из возрастов митохондриями их главной функции – энергопродуцирующей – в принципе закономерно сопровождается образованием химически агрессивных активных форм кислородасм, оказываются главными источниками окислительных повреждений, накапливающихся с возрастом, способствуя дальнейшему окислительному расщеплению липидов и белков и изменению структуры митохондриальных мембран. Это, в свою очередь, приводит к митохондриальной дисфункции, в которую вносит вклад также сниженная мембранная жидкостность.

Тот же механизм, что ослабляет функционирование белков плазматической мембраны в результате замедления их латеральной диффузии, может лежать в основе изменения функций мембран митохондрий. При этом отмечают основную роль окислительного повреждения в возникновении митохондриальной дисфункции при старении. Существенный вклад в окислительное повреждение при старении вносит накопление поврежденных при окислении макромолекул (среди таких молекул находится и митохондриальная ДНК).

С возрастом ослабляются многие митохондриальные функции. В частности, меняется скорость проникновения протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану, что коррелирует с образованием оксидантов. Последнее сопряжено со снижением с возрастом митохондриального мембранного потенциала, наблюдаемого, в частности, на митохондриях сердца.

Изменения липидного состава мембран митохондрий при старении параллельны изменению гомеостаза клеточного кальция в миокарде. Это приводит к сдвигам в соотношении фосфолипидов, параллельно с изменением активности Ca^{2+}-зависимой пируватдегидрогеназы. Высказано предположение, что сдвиги в составе липидов митохондрий могут быть одной из причин изменений с возрастом тока Ca^{2+} через митохондриальную мембрану и соответствующего нарушения внутримитохондриальных Ca^{2+}-зависимых процессов.

Нарушение при старении целостности структуры кардиолипина внутренних мембран митохондрий в результате окисления приводит к инактивации цитохром с оксидазы и других митохондриальных ферментов с соответствующим повышением проницаемости внутренней митохондриальной мембраны. Таким образом, окислительное повреждение кардиолипина при старении может влиять на доставку в эти органеллы митохондриальных белков, синтезированных в клеточном ядре. Предполагается, что постепенное увеличение митохондриальной недостаточности, вызванной окислительным повреждением митохондриальных мембран, вносит немалый вклад в старение

клеток, тканей и организма. При этом изменения митохондрий могут оказаться ответственными за общую потерю воды, происходящую с возрастом во многих тканях, в которых повышается ригидность (микровязкость) клеточных мембран.

Митохондриальная дисфункция при старении, обусловленная окислительным повреждением митохондриальных мембран, может быть в некоторой степени ответственна за дегенерацию и гибель части нейронов, ослабление иммунных свойств Т-лимфоцитов, снижение функциональных показателей клеток других цитозоля. В ней же видят одну из причин изменений в старении свойств наружной плазматической мембраны.

РАЗДЕЛ 7. **СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ И СТАРЕНИЕ**

Свободнорадикальная теория старения прочно удерживает одно из первых мест и привлекает все большее внимание исследователей из различных областей биологии и медицины. Свободнорадикальная теория старения впервые была сформулирована в виде гипотезы Р. Гершманом и впоследствии развита Д. Харманом. Согласно этой теории в качестве главной причины старения рассматривается повреждение свободными радикалами кислорода основных молекулярных структур клетки: липидов, белков и нуклеиновых кислот. Предположение о том, что возрастные изменения – результат накопления повреждений, вызываемых свободными радикалами, исходно базировалась на сходстве проявлений лучевого поражения и естественного старения. Как известно, вредное действие ионизирующего излучения в значительной мере связано с ионизацией воды, ведущей к образованию радикалов ($^{\cdot}OH$, OOH, $H^{\cdot}$), запускающих цепные реакции взаимодействия с органическими молекулами, что обусловливает их полимеризацию или окисление до перекисных соединений. Поскольку облучение, помимо прочего, вызывает изменения в организме, сходные со старческими, можно предположить, что в старении организма важную роль играют реакции с участием радикалов, образующихся в самом организме.

Основные вехи в дальнейшей разработке свободнорадикальной теории старения ;

• обнаружение в клетках всех аэробных организмов источников супероксидных радикалов (анионрадикалов кислорода,$^{\cdot}O_2^-$) и ферментов, защищающих субклеточные структуры от этих радикалов;

• выяснение роли митохондрий в генерации анионрадикалов кислорода;

• изучение механизмов и последствий ПОЛ, свободнорадикального повреждения белков и нуклеиновых кислот; доказательство участия свободных радикалов в мутагенезе и патогенезе болезней, характерных для людей пожилого и старческого возраста; применение геропротекторов, созданных на основе естественных и синтетических антиоксидантов.

7.1. Общее представление о радикалах

Свободнорадикальная теория старения утверждает, что свободные радикалы могут быть причиной изменений в клетках и тканях живых организмов, которые приводят к их старению. Это определение предполагает, что всем известно не только что такое старение, но и что такое радикалы. Однако образующиеся в клетках и тканях радикалы существенно различаются по свойствам, биологическому действию, а следовательно, и по степени и характеру участия в процессах старения.

Радикалы первичные и вторичные

Свободные радикалы, образующиеся в клетках и тканях, можно условно разделить на природные и чужеродные. В свою очередь природные радикалы можно разделить на первичные, вторичные и третичные. Первичные радикалы образуются ферментативными системами клетки и выполняют функции, полезные для организма. К ним относятся радикалы убихинона (QH) и флавиннуклеотида, участвующие в работе дыхательной цепи митохондрий, супероксидный радикал (O_2^-), выделяемый фагоцитами крови и ткани как первое звено антимикробной защиты, и оксид азота (NO), участвующий в регуляции многих процессов, в том числе циркуляции крови по сосудам.

Полезное действие первичных радикалов реализуется, как ни парадоксально, при непременном условии их быстрой трансформации в дальнейшие продукты: радикал убихинона передает электрон по дыхательной цепи, супероксид образует пероксид водорода (в реакции, катализируемой супероксиддисмутазой – СОД) с последующим образованием гипохлорита миелопероксидазой фагоцитов, а оксид азота образует фактор расслабления, по-видимому, связываясь с тиолсодержащими молекулами плазмы крови. Нарушение цепи образование первичного радикала – его реализация приводит к нежелательному накоплению соответственно убихинона, супероксида, пероксида водорода и свободного нитроксида азота, а это повышает вероятность нежелательных побочных реакций.

Если уровень первичных радикалов и продуктов непосредственного превращения-пероксида водорода и гипохлорита слишш высок, а защитные системы не справляют образуются вторичные радикалы. Главный и: них — радикал гидроксила, образующийся! реакции Фентона, а также в реакции гипохлорита с двухвалентным железом.

Избыточное образование первичных радикалов или недостаток в системе их удаления леи в основе патогенеза ряда болезней, таких *т* рак, сердечно-сосудистые и многие нервны; болезни, нарушения иммунной системы, хронические воспаления, катаракта и другие «болезни пожилого возраста». Вероятность заболевания, равно как и вероятность летального исхода этш болезней, с возрастом увеличиваются. Ниж показано, что с возрастом защитные систем ослабевают.

Особое место в образовании радикалов в обычных клетках (не фагоцитах) принадлежит митохондриям. При определенных условиях дыхательная цепь митохондрий превращается в мощный источник радикалов супероксида, а следовательно, пероксида водорода, который образуется из супероксида в результате реакции, катализируемой митохондриальной СОД. От 1 до 4% кислорода, потребляемого митохондриями, превращается в супероксид и проксид воздуха.

АФК образуются в основном на двух участках дыхательной цепи: комплексе I (НАДН – коэнзим Q редуктаза) и комплексе III (убихинол – цитохром с редуктаза). Важную роль играет состояние переносчиков дыхательной цепи. Уже в ранних исследованиях было показано, что образование активных форм кислорода митохондриями увеличено в состоянии 4 по сравнению с состоянием 3. Торможение цитохромоксидазы приводит к тем же результатам. Простые объяснения, что в состоянии 4 кислорода в среде больше, а одноэлектронные переносчики находятся в восстановленной форме, должны быть

уточнены в свете недавних работ группы В.П. Скулачева: оказалось, что решающую роль в образовании супероксида играет мембранный потенциал. Продукция пероксида водорода линейно росла с ростом потенциала от 80 до 100 мВ. Разобщители окислительного фосфорилирования, включая жирные кислоты, снимали образование супероксида. Хотя механизм переключения потока электронов с основного русла на молекулярный кислород выяснен далеко не полностью, можно все же считать доказанным, что образование супероксида – признак тревожный и свидетельствует о том, что митохондрии либо повреждены, либо, по меньшей мере, находятся в неблагоприятных условиях.

7.2. Действие радикалов на белки, нуклеиновые кислоты и липиды

Главным повреждающим радикалом в живых системах можно назвать радикал гидроксила. Его действие направлено на внутри и внеклеточные мишени 3 типов: белки, нуклеиновые кислоты и липиды биологических мембран.

В делящихся клетках главный биологический эффект свободнорадикальных реакций – летальный *w* мутагенный, основанный на *повреждении нуклеиновых кислот. Второе* важнейшее действие радикала гидроксила – инициирование цепного окисления липидов в *биологических мембранах, которое приводит* к нарушению их барьерных и других свойств и к расстройству функций клетки. Третий эффект проявляется в постепенном накопление изменений в белковых структурах, длительн; сохраняющихся в клетке или присутствуют! во внеклеточном пространстве.

Повреждающее действие радикалов на белковые структуры

Примером могут служить кристаллины хрусталика или волокна коллагена. Под действие» радикалов в этих белках происходят окислешк серусодержащих и ароматических аминокислот образование внутри- и межмолекулярных сшивок. Повреждение белки под действием свободных радикалов может служить причиной нарушения физиологических функций.

Диффузия радикала гидроксила в клетке ограничена из-за его высокой реакционной способности: он реагирует «со всякой встречной и поперечной» молекулой. Пероксид водорода, образующийся в результате дисмутации супероксидных радикалов, напротив, может распространяться как в пределах клетки, так, повидимому, и между клетками. Реагируя с ионами железа или геминовыми соединениями непосредственно у поверхности нуклеиновых кислот, пероксид водорода образует радиолы гидроксила. Эти «местные» радикалы могут модифицировать молекулы ДНК, как в ядре, так и в митохондриях (мтДНК), вызывая мутации.

Повреждающее действие на нуклеиновые кислоты оказывает, согласно сказанному, в основном пероксид водорода, который образует радикалы гидроксила в результате реакции с ионами двухвалентного железа, связанными с самой ДНК или по меньшей мере находящимися где-то вблизи молекулы ДНК. Мысль о накоплении двухвалентных ионов железа в клетках как одной из главных причин старения была высказана более 30 лет тому назад Б.Н. Гольдштейном, который обратил внимание на возрастание концентрации железа именно в ДНК. Так, в слизистой оболочке тонкой кишки у крыс в возрасте 24-30 мес. железа было в 1,5 раза больше, чем у месячных крыс. В пользу того, что повреждения в геноме могут определяться нарушениями обмена переходных металлов, свидетельствуют данные о значительном повреждении ДНК в биоптатах печени при болезнях,

сопровождающихся увеличением концентрации меди (гепатоцеребральная дистрофия) или железа (гемохроматозы) в тканях.

Комбинация ферментов СОД + каталаза ингибирует образование гидроксильного радикала из супероксида. Такое же действие оказывают соединения, связывающие ионы железа. Все эти вещества предотвращают повреждения в ДНК в системах, где образуются радикалы супероксида.

Наряду с прямыми эффектами радикалы могут опосредованно вызывать повреждение ДНК. Ниже будет рассмотрена активация апоптоза (запрограммированной смерти клеток) радикалами супероксида, генерируемыми митохондриями. При апоптозе происходит разрушение нуклеиновых кислот ферментами эндонуклеазами. Другой пример – повреждение ДНК в результате ПОЛ. Накопление промежуточных (гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот) и конечных (малоновый диальдегид – МДА) продуктов ПОЛ в клетке само по себе приводит к повреждению ДНК и мутациям.

ПОЛ и его действие на биологические мембраны и липопротеины

Радикалы гидроксила и гипохлорит способны проникать в липидный слой мембран, вызывая цепную реакцию липидной пероксидации, обычно называемую ПОЛ. Показан каскад реакций цепного окисления липидов с указанием реакций, катализируемых защитными ферментами. Цепная реакция запускается радикалами гидроксила, цепь ведут радикалы ненасыщенных жирных кислот ($L^{\cdot}$ и $LOO^{\cdot}$). Так называемые липидные антиоксиданты служат ловушками липидных радикалов и обрывают цепи окисления липидов. Такое действие оказывают альфа-токоферол, убихинон, тироксин, женские половые гормоны, растительные флавоноиды, гидрокситолуол, другие природные и синтетические антиоксиданты. Ионы двухвалентного железа, реагируя с продуктами цепного окисления, гидроперекисями (LOOH), разветвляют цепи и резко активируют ПОЛ. Соединения, связывающие эти ионы (комплексоны), тормозят ПОЛ. К таким веществам относится дипептид карнозин, содержащийся в очень значительных количествах во многих клетках. Антиоксидантное действие оказывает также фермент глутатионпероксидаза, который катализирует восстановление гидроперекисеи липидов глутатионом и тем самым предотвращает разветвление цепей.

В неделящихся клетках ПОЛ – основная причина повреждающего действия свободных радикалов. Радикалы липидов, образующиеся в ходе ПОЛ, весьма агрессивны, поэтому перекисное окисление приводит к многочисленным химическим реакциям в мембранных составляющих, включая белки и липиды. Процесс сопровождается нарушением барьерных свойств и структуры мембран, расстройством функций и повреждением клеток.

Как уже говорилось, продукты ПОЛ могут воздействовать на нуклеиновые кислоты. Однако основное разрушительное действие перок-сидации липидов направлено на мембранные структуры и липопротеины.

Действие перекисного окисления на липидный слой мембран и липопротеинов.

Как известно, липидный бислой выполняет две основные функции: барьерную (ограничение проницаемости) и структурную, которая состоит в том, что в липидный слой, как в матрикс, встроены другие компоненты мембран (белки и гликопротеиыы). Показаны основные последствия действия свободнорадикального окисления липидов на проницаемость (слева) и физи-

ческие свойства липидного слоя мембран (справа).

Липидный слой как фосфолипидных, так и биологических мембран в результате перекисного окисления становится более проницаемым для H^+/OH^- и ионов кальция. С использованием метода протонного пульса, впервые предложенного Митчеллом и Мойл, мы показали вызванное перекисным окислением повышение проницаемости мембран для протонов также и в митохондриях. Одно из важных следствий этого – разобщение окислительного фосфорилирования миохондриях. Биологические следствия увеличения клеточной и внутриклеточной ионной проницаемости мембран для ионов водорода и кальция весьма драматичны. Повышенная протонная проницаемость мембран приводит к недостатку энергии в клетке и является эквивалентом недостатка кислорода.

Другим драматическим следствием ПОЛ в биологических мембранах оказалось снижение электрической стабильности мембран, которое проявляется в снижении потенциала электрического пробоя. Если неокисленные мембраны имели потенциалы пробоя соответственно 120-150, 100 и 200 мВ, то в результате пероксидации потенциал снижался в отдельных случаях до 10-30 мВ. Потерю барьерной функции мембран в результате ПОЛ можно рассматривать как причину острого повреждения клетки. Вместе с тем многие эффекты ПОЛ не столь драматичны, но приводят к изменению свойств мембран и хроническим патологическим состояниям. Очевидно, эти изменения обусловлены «мягкой» модификацией физических свойств липидного бислоя мембран при ПОЛ. При использовании главным образом различных флуоресцентных и спиновых зондов были зарегистрированы структурные изменения липидного бислоя мембран в результате ПОЛ.

По мере пероксидации липидного бислоя происходит целый каскад структурных модификаций его физических свойств:

• увеличение числа отрицательных зарядов на его поверхности, обусловленное взаимодействием продуктов пероксидации – альдегидов с аминогруппами фосфатидилэтаноламина;

• увеличение вязкости (ригидности) бислоя на глубине 0,6-0,8 нм от поверхности раздела липид-вода, при этом в более глубоких слоях (2,0-2,2 нм) заметных изменений не обнаруживалось;

• резкое увеличение полярности поверхностных слоев бислоя («водная коррозия мембран»), объясняемое проникновением в фосфолипидный бислой молекул воды, образующих водородные связи с полярными группами, возникающими в результате пероксидации липидов;

• уменьшение площади (до 20%) поверхности фосфолипидных мембран, объясняемое деструкцией остатков ненасыщенных жирных кислот и соответствующим уплотнением мембран, что, возможно, приводит к уменьшению площади белок-липидных контактов.

Наблюдаемые феномены уплотнения и проникновения в бислой воды на первый взгляд противоречат друг другу, но, по-видимому, в мембранах происходит двумерное фазовое разделение на области с плотной упаковкой липидов и оводненные щели со сниженной устойчивостью к электрическому пробою и увеличенной ионной проницаемостью. Прообразом такой картины является пересохший и растрескавшийся слой глины – пустынный такыр.

Наблюдаемые изменения фосфолипидного слоя в липосомах также были обнаружены в монослое липопротеидов, подвергнутых пе-роксидации.

Действие липидной пероксидации на мембранные белки

ПОЛ в мембранах сопровождается повреждением функциональных групп многих мембранных белков; особенно чувствительны те из них, в активный центр которых входят тиоловые группы. Важным примером может служить кальций – транспортный белок Са-АТФаза. Этот фермент содержится как в цитоплазматических мембранах, так и в мембранах эндоплазматического (в частности, саркоплазматического) ретикулума. Благодаря его функционированию в клеточном соке поддерживается низкая концентрация ионов кальция (10^{-8}-10^{-7} М), тогда как во внеклеточной среде и внутри везикул ретикулума оно составляет 10^{-3} М. В результате ПОЛ происходит подавление транспортной функции Са-АТФазы; более того, из насоса она превращается в канал для кальция. Таким образом, ПОЛ цитоплазматической мембраны и внутриклеточных мембран приводит к увеличению концентрации кальция в клетке. В свою очередь ионы кальция способны запускать каскад реакций внутриклеточной сигнализации, из которых для нас наиболее важны активация из которых для нас наиболее важны активация гидролитических ферментов фосфолипаз и протеаз и запуск системы программируемой смерти клетки (апоптоза). Оба этих процесса, как мы увидим ниже, имеют непосредственное отношение к гибели функционально-активных клеток и старению тканей и органов.

7.3. Действие радикалов на митохондрии

Повреждение митохондрий может быть вызвано ПОЛ, разрушением митохондриальных белков или мтДНК.

Повреждение белков митохондрий.

Рассмотренное выше нарушение барьерных свойств мембран – не единственный результат ПОЛ. ПОЛ приводит к разрушению полиненасыщенных жирных кислот, в первую очередь кардиолипина, которого в митохондриях особенно много. Этот фосфолипид необходим для работы цитохромоксидазы, поэтому его разрушение приводит к снижению активности этого фермента. В результате ПОЛ, а также прямого действия радикалов инактивируются и другие митохондриальные ферменты.

Непосредственным источником радикалов в митохондриях служит дыхательная цепь, а первыми продуктами, как уже говорилось, оказываются супероксид и пероксид водорода. В отсутствие ионов железа они относительно безобидны. Неудивительно, что к разрушительному действию этих активных форм кислорода наиболее чувствительны участки дыхательной цепи митохондрий, содержащие железо-серные белки, из которых под действием супероксида могут выделяться ионы двухвалентного железа. Было, в частности, показано, что у трансгенных мышей с инактивированной Мп-супероксиддисмутазой происходит частичная инактивация митохон-дриальных ферментов, содержащих железо-серные центры. У этих животных развивается кардиомиопатия.

Еще одним важным следствием действия радикалов на митохондриальные белки является набухание митохондрий. Имеются данные о том, что это связано с раскрытием пор во внутренней мембране. Это приводит к набуханию митохондрий и выходу в цитозоль белков цитохрома с и Apaf, которые обычно локализо-

ваны в межмембранном пространстве митохондрий. Эти белки, будучи добавленными к изолированным ядрам, вызывают типичную картину апоптоза.

Повреждение ДНК митохондрий

Весьма чувствительна к оксидативному стрессу мтДНК. Из-за особенностей белкового окружения и несовершенства репарационной системы мтДНК оказывается значительно чувствительнее к повреждающему действию активных форм кислорода в культуре клеток. Это проявляется в многочисленных делециях и накоплении 8-ОН-дГ. Как уже было сказано, это соединение служит маркером свободно-радикального повреждения оснований. Даже в норме его содержание в гепатоцитах крыс и лимфоцитах человека составляет не менее 1 молекулы на каждые 400 000 дезоксигуанинов (или около 7500 молекул на клетку). При этом в мтДНК обнаруживается на порядок больше 8-ОН-дГ, чем в ядерной ДНК. Это объясняется, во-первых, тем, что мтДНК связана с внутренней митохондриальной мембраной, которая генерирует радикалы кислорода, а во-вторых, тем, что митохондрии имеют существенно менее эффективную, чем ядро, ферментную систему репарации ДНК. Кинетика накопления 8-ОН-дГ и в митохондриальной ДНК, и в ядерной ДНК при старении носит экспоненциальный характер. Сходные закономерности выявлены методами генетики. Было показано, что в мтДНК в норме имеется небольшое, но ощутимое количество нарушений, в частности делеций, которые накапливаются с возрастом.

Старение митохондрий в постмитотических клетках

В ряде работ было показано изменение генома и уменьшение митохондриальной мРНК при старении. Правда, данные об изменении митохондрий с возрастом в тканях человека часто противоречивы, что отчасти объясняется гетерогенностью используемого клеточного материала. Поскольку из 13 структурных генов мтДНК 7 кодируют белки дыхательного комплекса I, естественно ожидать возрастных изменений именно в этом компоненте дыхательной цепи. Специально разработанными методами было показано, что как в постмитотических клетках, например в клетках мозга, так и в делящихся клетках – тромбоцитах с возрастом митохондрии дышат медленнее, если перенос электрона может лимитироваться работой комплекса I.

Снижение способности митохондрий вырабатывать энергию отрицательно сказывается на работоспособности клеток и органа в целом. Связанная с возрастом функциональная недостаточность клеток может проявляться в снижении жизнеобеспечения основных систем организма и иметь многообразную (в зависимости от генотипа) симптоматику: ослабление сердечной деятельности, снижение иммунитета, мышечную слабость, ухудшение работы почек и т.д. Для жизнедеятельности организма опасно то, что функциональные нарушения в одном органе могут порождать дисфункции других систем. Так, например, сердечная недостаточность и сопутствующие ей нарушения кровообращения становятся фактором развития катаракты и причиной ишемизации клеток мозга, что в свою очередь запускает процессы их свободнорадикального повреждения.

7.4. Свободные радикалы, митохондрии и смерть клеток

Снижение работоспособности митохондрий – серьезный, но не самый важный результат их повреждения свободными радикалами. Резкое снижение обеспеченности энергией, вызванное повреждением дыхательной цепи, а главное, нарушением сопряжения ее работы с выработкой энергии (обуслов-

ленной потерей мембранами барьерных свойств), может привести к «немедленной» (в пределах десятков минут) смерти клетки – некрозу. Более слабые, но длительные нарушения сопровождаются запуском апоптоза: генетически запрограммированной смерти клетки.

При патологических процессах формируется порочный круг – результатом одного нарушения становится усиление другого. Первичными мишенями действия радикалов служат мембранные структуры клетки, в первую очередь мембраны митохондрии, в которых могут подвергаться разрушению липидный бислой и встроенные в мембраны ферменты. Повышение проницаемости мембран и подавление работы насосов приводят к снижению уровня АТФ и увеличению концентрации натрия и кальция в цитоплазме. Такое увеличение концентрации сопровождается активацией деструктивных ферментов, включая митохондриальную фосфолипазу А. Гидролиз фосфолипидов этим ферментом приводит к дальнейшему ухудшению барьерных свойств липидного слоя. Порочный круг замыкается, и клетка, скорее всего, погибает.

Генетически запрограммированная смерть клетки – апоптоз может быть вызван, в числе других причин, радикалами, генерируемыми в клетке, в первую очередь митохондриями. Существует мнение, что апоптоз и служит для того, чтобы элиминировать клетки, образующие слишком много радикалов и других активных клеток и тканей.

В последнее время было показано, что запуск механизма апоптоза при действии на клетку активных форм кислорода связан с событиями в митохондриях. Одно из самых ранних событий – высвобождение питохрома *c* из межмембранного пространства, которое приводит к активации цистеин-аспартатной протеазы, названной каспазой 9; для этого процесса необходимо также присутствие белка *Apaf*-1. Механизм выхода пигохрома связан с образованием каналов во внешней мембране или с набуханием матрикса и разрывом внешней мембраны.

Как и некроз, апоптоз связан с формированием порочного круга, участником которого опять-таки оказываются митохондрии. Согласно представлениям, первоначально сформулированным Микелем и развитых впоследствии T. Ozawa, генерация свободных радикалов, в первую очерель при работе самих митохондрий, приводит к мутациям в мтДНК. В результате этого нарушается синтез белков, входящих в состав дыхательной цепи, и она начинает работать хуже; в частности, образует увеличенное количество раликалов супероксида – порочный круг замыкается. Эта часть схемы объясняет связанные с возрастом ухудшение работы митохондрий и накопление дефектов в ДНК.

7.5. Повреждение митохондрий и старение организма

Рассмотренная схема лежит в основе так называемой митохондриальной теории старения. Согласно этой теории изменения в митохондриях играют ведущую роль в старении нелеляшихся клеток. С возрастом изменяется как относительное количество митохондрий в живых клетках, так и их качество, определяемое прежде всего их способностью осуществлять преобразование энергии. Это само по себе снижает функциональные возможности клеток в постмитотических тканях, из которых в основном и состоят органы. Помимо этого, недостаток энергии в клетке приводит к некрозу, а продуцируемые митохондриями радикалы да-

ют начало апоптозу; все это приводит к возрастным изменениям клеточного состава тканей. Таким путем ухудшаются функции клеток и еще больше – функции тканей. Снижается сопротивляемость болезням и растет вероятность смерти.

Цепочка событий начинается с активации свободнорадикальных процессов. Имеется несколько причин увеличения концентрации свободных радикалов в живых клетках:

• увеличение образования активных форм кислорода (АФК) вследствие активации нормальных процессов, например в фагоцитах или под действием ксенобиотиков;

• высвобождение неферментных катализаторов, таких как ионы железа или меди;

• ослабление защитных систем клетки, например, из-за исчерпания антиоксидантов. Сюда надо добавить активацию образования радикалов в митохондриях, связанную с их повреждением или неблагоприятными условиями, о которой говорилось выше.

Повреждающее действие оказывают вторичные радикалы: гидроксил, радикалы липидов, а также пероксинитрит, образующийся из супероксида и оксида азота. Непосредственным результатом повреждающего действия радикалов на липидный бислой становится цепное окисление липидов, которое приводит к повреждению белков мембран, связанных с мембранами нуклеиновых кислот, и нарушению барьерной и матриксной функций липидного слоя. Одним из самых драматических результатов этих событий оказывается повреждение митохондрий, которое сопровождается ухудшением работы клеток, а также гибелью части клеток в результате некроза и апоптоза. Для тканей и органов, работа которых определяется в основном жизнедеятельностью постмитотиче-ских клеток, гибель функционально-активных клеток и их замена клетками соединительной ткани означает потерю работоспособности и снижение сопротивляемости болезням (два основных признака старения). В итоге с возрастом увеличивается вероятность заболевания, а вместе с тем (и помимо этого) – вероятность смерти.

Свободные радикалы и средняя продолжительность жизни

Приведенные выше факты показывают связь между образованием радикалов в клетках и старением организма. Однако эти данные не могут считаться прямым доказательством того, что именно активация свободнорадикальных состояний приводит к старению.

Дополнительным аргументом в пользу роли свободных радикалов в старении служат многочисленные факты обратной зависимости между системами антирадикальной защиты клеток и длительностью жизни особей. Поскольку вторичные радикалы представляют опасность для здоровья и жизни, в ходе эволюции в клетках выработалась система защиты, призванная свести к минимуму паразитные реакции образования супероксида и не допустить его превращения в крайне опасный. Сформировалась глубоко эшелонированная система защити от АФК на различных уровнях организации живого:

• на молекулярном (антиоксиданты, акцепторы радикалов, хелаторы ионов металлов);

• на клеточном (АФК-зависимые митоптози апоптоз – процессы выбраковки митохондрий и клеток, являющихся суперпродуцентами $\cdot O_2^-$);

• органном (например, уменьшение вентиляции легких и сужение капилляров при переходе от работы к покою, когда потребность в кислороде резко падает).

Первый эшелон обороны обеспечивают липидные (токоферол) и водорастворимые антиоксиданты (флавоноиды, аскорбиновая кислота), а также защитные ферменты: СОД, каталаза и глутатионпероксидаза.

Наиболее четкая зависимость между длительностью жизни и показателями метаболизма свободных радикалов определена при изучении образования радикалов в митохондриях. Между образованием супероксида и пероксида водорода в митохондриях лабораторных животных (крыс) и средним временем жизни была четкая обратная зависимость.

Все же основным доказательством свободнорадикальной теории старения остается увеличение длительности жизни особей при торможении свободнорадикальных процессов антиоксидантами и, наоборот, сокращение жизни при активации реакций с участием ра-дикатов. В этой области накоплен огромный материал. Ниже приводятся лишь некоторые факты.

Некоторые химические соединения, попав в клетку, стимулируют образование свободных радикалов, т.е. дают прооксидантный эффект. В соответствии со свободнорадикальной теорией старения такие соединения, поступая в организм, должны привести к уменьшению продолжительности жизни. Результаты экспериментов это подтвердили. Так, содержание дрозофил на питательной среде с такими разными генерирующими свободные радикалы соединениями, как пероксид водорода, гидроксила-мин, гипохлорид натрия, 2-амино- 1, 2, 4-тиазол (ингибитор каталазы), а также в атмосфере с высоким содержанием кислорода приводило к значительному сокращению жизни. Аналогичные сдвиги наблюдались при добавлении в пищу легкоокисляемых жирных кислот (В.В. Фролькис и др., 1988).

Вместе с тем использование различных естественных и искусственных антиоксидантов увеличивало продолжительность жизни корот-коживущих беспозвоночных (нематод, коловраток, дрозофил). Так, например, добавление ионола в концентрациях 10-5, 10-4 и 10-3 М приводило к увеличению средней продолжительности жизни самцов на 5, 14 и 19%, а самок на 4, 13 и 25% с примерно троекратным замедлением образования продуктов ПОЛ (В.В. Фролькис и др., 1988). Добавленные в пищу антиоксиданты повышали среднюю длительность жизни мышей, крыс, плодовой мухи, нематод, коловраток и нейроспоры. Так, добавление к пище всего 1% по массе 2-меркаптоэтаноламина приводило к увеличению длительности жизни мышей на 30%, что эквивалентно увеличению длительности жизни человека с 73 до 95 лет. Сходное действие оказывают такие антиоксиданты, как бутилгидрокситолуол и витамин Е. Во многих случаях это не сопровождалось увеличением максимальной длительности жизни; что указывает на участие радикалов в увеличении вероятности развития болезней в пожилом возрасте. У дрозофилы антиоксиданты увеличивали как среднюю, так и максимальную длительность жизни. Ограничения энергетической ценности, сопровождающиеся уменьшением образования радикалов кислорода и пероксида водорода, также приводят к удлинению жизни лабораторных животных.

Особенно отчетливо увеличивается продолжительность жизни при действии антиоксидантов у короткоживущих и предрасположенных к раз-

личной патологии линий животных, а также при одновременном добавлении в пищу источников радикалов и антиоксидантов. Например, у мышей линии SHK, получавших оксипиридин с 2-месячного возраста, средняя продолжительность жизни увеличивалась на 34%.

Таким образом, реакции с участием свободных радикалов приводят к сокращению средней длительности жизни, в первую очередь вследствие заболеваний. Возможно, это не единственная причина сокращения жизни в результате реакций с участием радикалов, поскольку в некоторых случаях было показано увеличение максимальной длительности жизни при подавлении свободнорадикальных процессов.

По мере расширения и углубления представлений о роли свободных радикалов в живых системах свободнорадикальная теория завоевывает все новые позиции, легко «скрещиваясь» с другими теориями и укрепляя их базис на молекулярном уровне. В частности, теории, объясняющие старение случайными нежелательными событиями, к которым относятся теория износа, теория накопления поперечных сшивок, теория накопления соматических мутаций, теория накопления токсинов, по сути основываются на последствиях реакций с участием свободных радикалов. Свободнорадикальная теория старения является дочерним вариантом теории старения И. И. Мечникова, рассматривавшего старение как результат постепенного отравления организма токсичными продуктами метаболизма микрофлоры кишечника. Согласно свободнорадикальной концепции старения, организм отравляется побочными продуктами метаболизма собственных клеток – свободными радикалами, производимыми в основном митохондриями. Как известно, митохондрии произошли от бактерий, когда-то поселившихся в клетках эукариот.

Из определения старения вытекает, что изучение этих процессов на уровне целого организма включает в себя количественную оценку по меньшей мере:

• степени снижения функциональной способности организма как целого (например, физической выносливости), его органов и тканей;

• вероятности заболевания «болезнями пожилого возраста»: раком, сердечно-сосудистыми, иммунными заболеваниями и др.;

• вероятности смерти, которую можно считать величиной, обратной средней продолжительности жизни особей, доживших до определенного возраста.

Свободные радикалы несут прямую ответственность за 1-е и 3-е проявления старения. Непосредственное участие радикалов в патогенезе большинства «болезней пожилого возраста» также можно считать полностью доказанным.

РАЗДЕЛ 8. РЕЦЕПТОРЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ГЕРОНТОГЕНЕЗЕ

8.1. Рецепторы физиологически активных веществ как субстраты получения, переработки и передачи информации

Рецепторы физиологически активных веществ как субстраты получения, переработки и передачи информации определяют процессы роста, развития и старения организма. Представляя собой динамичные, конформационно подвижные структуры, они легко подвергаются изменениям, которые лежат в основе не только развития и нормального функционирования живых организмов, но и возникновения многих патологических состояний. Изучение возрастных изменений рецепторов физиологически активных веществ имеет фундаментальное значение

для понимания биохимических механизмов возрастной вариабельности, а также очень важно для практической медицины; поскольку изменение чувствительности рецепторов с возрастом требует коррекции доз и выбора фармакопрепаратов, а некоторые нарушения в функционировании рецепторных систем лежат в основе многих, если не всех, патологических состояний. Следовательно, требуется разработка специальных методов выявления (диагностики) этих нарушений (например, мутаций рецепторов, ведущих к онкологическим заболеваниям) для разработки научно обоснованных методов их лечения.

Как известно, с возрастом реактивность на то или иное лекарственное средство может либо увеличиваться, либо ослабляться по сравнению с реакцией у людей молодого возраста. Причины могут быть разными – изменение метаболизма, фармакокинетики и фармакодинамики. Мы рассмотрим только причины, относящиеся к фармакодинамике. т.е. обусловленные возрастной вариабельностью рецепторов.

При изменении внешних условий способность рецепторов выполнять свои функции меняется, что обусловливает как возможность развития организма, так и возникновение состояний, несовместимых с жизнью. Правильное функционирование рецепторов необходимо для адекватного реагирования клетки на действие внешних факторов. Нарушение функции рецепторов есть причина патологии и смерти клеток. В данном случае имеется в виду не какая-то чрезвычайная причина (инфекционная, механическая и др.), а физиологическая, т.е. обычное старение. Понять эти причины можно, если проследить филогенез и онтогенез рецепторов, т.е. реализацию всех этапов становления лиганд-рецепторных взаимоотношений.

В этом плане весьма актуально общебиологическое заключение, сделанное И.В. Давыдовским (1962): «Внешние факторы сами по себе не создают в организме специфических изменений. Но последние возникнут с неизбежностью, когда внешний фактор найдет себе специфическое, т.е. адекватное функциональное и морфологическое преломление. Именно этим путем в организме возникли и закреплялись те или иные структуры и приспособительные устройства». В нашем случае к этим структурам (приспособительным устройствам) относятся рецепторы.

Движущей силой филогенеза являются мутагенез и отбор. Становление нового вида характеризуется появлением новых органов и механизмов их функционирования. Можно полагать, что лиганд-рецепторные взаимодействия не были жизненно необходимыми механизмами на ранних стадиях филогенеза, но стали таковыми на стадии образования ас-социатов клеток. Два основных фактора этого взаимодействия – лиганд (гормон) и рецептор, по-видимому, возникли неодновременно. Биосинтез химических низкомолекулярных соединений (возможно, гормонов) и полимерных макромолекул (имеются в виду рецепторы) контролируется генами независимо друг от друга и естественно, они могут существовать независимо друг от друга. По-видимому, они так и существовали на начальных этапах филогенеза до тех пор, пока результат их взаимодействия не стал событием, имеющим большое значение для организмов в борьбе за выживание.

На основании экспериментальных данных можно предположить такую

последовательность формирования в онтогенезе рецептор-эффекторной системы: на I этапе (ранний эмбриональный период) плазматическая мембрана структурно еще не сформирована, на ее поверхности отсутствуют рецепторные белки. Молекулы аденилатциклазы или совсем не связаны с плазматической мембраной, или еще не полностью в нее встроены из-за большой вязкости ее липидной фазы. На II этапе снижается вязкость липидного матрикса, что приводит к включению циклазы в мембрану. Параллельно начинается синтез мембранного белка. На III этапе развиваются сопрягающие компоненты (трансдукторная часть рецептора) и появляется возможность эффективного взаимодействия между рецептором и ферментом.

Таким образом, можно считать, что комплекс рецептор-аденилатциклаза развивается не как единое целое: сначала формируются каталитический и регуляторный, затем рецепторный и. наконец, сопрягающий компоненты.

Несомненно, что большой интерес представляет анализ возрастных изменений функционирования данного комплекса в постнатальном периоде. Можно ожидать изменения его функционирования, так как хорошо известно, что с возрастом увеличивается микровязкость мембран; последнее сопровождается уменьшением активности аденилатциклазы.

Описанная гипотетическая схема имеет отношение только к рецепторам, сопряженнымс аденилатциклазой, а сведений о молекулярньа механизмах в онтогенезе других мембранных рецепторов мы пока не имеем.

Следует подчеркнуть, что при старении рецепторные изменения могут проявлять половые различия. При старении у мужчин связывающая способность имипраминовых рецепторов уменьшается, а у женщин она растет. Следовательно, есть все основания считать, что с возрастом возможны изменения чувствительности к трициклическим антидепрессантам, противоположные у мужчин и женщин.

Поскольку можно считать, что в основе возрастного выключения репродуктивной функции и, следовательно, старения лежит не что иное, как повышение гипоталамического порога чувствительности к регулирующему влиянию стероидных половых гормонов, не исключено, что наиболее простым способом изменения порога чувствительности к действию гормонов будут изменение числа рецепторов в клетках соответствующего гипоталамического центра, например «полового центра» репродуктивной системы. При повышении концентрации стероидного гормона в крови происходит уменьшение числа гормональных рецепторов в клетке-мишени и соответственно чувствительность этой клетки уменьшается. Описанное явление наблюдается при физиологическом старении. Таким образом, получается, что эволюционно возникшая способность клеток регулировать число рецепторов в зависимости от уровня внешних сигналов (стероидных гормонов) обеспечивает, с одной стороны, рост организма и наступление половой зрелости, а с другой – старение и смерть. Эта способность каждой отдельной клетки генетически запрограммирована. При изменении данной генетической программы могут возникнуть такие деформации в рецепторных системах, которые окажутся несовместимыми с жизнью. Примером такой деформации может служить ак-

тивация ракового гена, который определяет продукцию так называемого трансформирующего белка. Выделенный из этих клеток трансформирующий фактор роста резко увеличивает число инсулиновых рецепторов, а возникающая «инсулинизация» клетки необходима для ускоренного поступления глюкозы и аминокислот при злокачественном росте. По-видимому, при этом увеличивается число рецепторов не только для инсулина, но и для других гормонов. В частности, в мембранах раковых клеток происходит накопление хорионического гонадотропина.

РАЗДЕЛ 9. ИММУННАЯ СИСТЕМА И СТАРЕНИЕ

Иммунная система, подобно другим системам организма, претерпевает существенные перестройки в онтогенезе. Функциональные параметры иммунной системы достигают максимальных значений в период полового созревания изатем по мере старения постепенно снижаются. Скорость возрастных изменений иммунитета зависит от многих причин как генетической природы, так и имеющих отношение к экзогенным (поражающие факторы внешней среды, инфекционные агенты, питание и др.) и эндогенным (гормональные, обменные нарушения, длительное стрессовое состояние, накопление токсичных продуктов и др.) факторам.

Сложнейшая организация иммунной системы определяет неоднозначность изменений ее количественных и качественных показателей с возрастом. Возрастные перестройки сопровождаются одновременно подавлением (естественное иммунодефицитное состояние) и активацией ряда иммунных функций с преимущественной направленностью против «своих» антигенов (аутоиммунизация).

В процессе старения человека в большей степени изменяются показатели приобретенного (адаптивного) иммунитета. Врожденный (естественный, природный) иммунитет сохраняет значительную устойчивость к возрастным факторам.

Иммунология старения имеет несколько важных аспектов: расшифровка заболеваний старческого возраста, обусловленных дисфункцией иммунной системы, выявление наиболее уязвимых «точек» увядания иммунных функций, их диагностика и поиск методов коррекции иммунных расстройств.

В целом возникающие отклонения в иммунной системе старых людей следует рассматривать в аспекте физиологических проявлений. Однако иммунная система стариков более чувствительна к многочисленным поражающим факторам, часто действующим синергично. Кроме того, известны примеры ускоренного (прогерии) старения иммунной системы, что приводит к манифестации иммунных расстройств в более раннем возрасте.

В настоящее время не вызывает сомнения, что заболеваемость и смертность людей старческого возраста во многом обусловлены иммунными отклонениями. Задача специалистов-геронтологов и клинических иммунологов – оценить вклад иммунных расстройств в патогенез заболеваний и провести их коррекцию.

Иммунная система интегрирует многие системы организма. Вместе с нервной и эндокринной системами она определяет ключевые гомеостатические взаимоотношения и их нарушение, в том числе в процессе старения организма, приводит к существенным патологическим процессам, часто несовместимым с жизнью.

9.1. Возрастная иммунопатология. Геронтологический аспект: «истощение» иммунной системы или

«непрерывная перестройка» с возрастом?

Уже в 1980-х гг. был определен основной спектр заболеваний, обусловленных возрастной дисфункцией иммунной системы.

Преобладание тех или иных перестроечных механизмов в иммунной системе определяет набор болезней людей старческого возраста. С иммуносупрессией (иммунной недостаточностью) связаны преимущественно инфекционные болезни, злокачественные новообразования, а с активацией – аутоиммунные болезни, аллергия, болезни иммунных комплексов, парапротеинемия и др. Не исключается переход из состояния активации в иммуносупрессию и наоборот.

В основной список заболеваний в старческом возрасте, связанных с иммунопатологией, включают приведенные ниже патологии.

Инфекции лидируют среди причин смертности старых людей. Пожилые люди особенно восприимчивы к инфекциям дыхательных путей, в частности к пневмонии, частота которой возрастает в 6-7 раз, инфекциям мочеполовых путей с вовлечением почек и др. Заболевания плохо поддаются антибиотикотерапии, принимают рецидивирующее течение и часто заканчиваются летально. Число оппортунистических инфекций в пожилом возрасте возрастает. Повышается чувствительность к многоклеточным и простейшим патогенам.

Особенно опасны инфекции, вызываемые внутриклеточными патогенами (вирусы гриппа, герпеса, гепатита и др., микобактерии, грибы). Заболеваемость туберкулезом возрастает в 4-5 раз. Помимо острых инфекций с интенсивной генерализацией у старых людей отмечаются и локальные воспалительные процессы (конъюнктивит, отит, цистит) с тенденцией к нагноению. Инфекции – наиболее частая и опасная для жизни патология старческого возраста. В период эпидемических вспышек инфекций, в частности гриппа, старческий возраст относят в группу повышенного риска. Поел; оперативного вмешательства у стариков чаек нагнаиваются и плохо зарубцовываются раны

Злокачественные новообразования. Чаще развиваются лимфопролиферативные заболевания, рак желудка, предстательной железы, легких и другой локализации. Частота от-холей возрастает с 45 до 80 лет с тенденцией к удвоению каждые 9-10 лет. Рак наряду; инфекциями является наиболее частой иммунообусловленной причиной смерти старш людей. Существует мнение, что В-клеточно клональное расширение, которое наблюдается в среднем возрасте, предшествует В-клеточным опухолям в старческом возрасте, как, например, доброкачественная аденома кишечника является предшественником карциномы.

Важную роль в генезе атеросклероза приписывают макрофагам. Многочисленные данные свидетельствуют, что макрофаги наряду с молекулами, имеющими антигенную метку, активно поглотают липиды. Мощный ферментный набор макрофагов позволяет им ме-таболизировать, гидролизуя и эстерифицируя, различные липиды, в том числе триглицериды и холестерин. В очагах атероматозных поражений переполненные липидами макрофаги выглядят как пенистые клетки.

Макрофаги могут участвовать в повреждении стенки сосудов, выделяя во внеклеточную среду цитокины и факторы роста, например, для гладких мышечных клеток. Выброс этих соединении следует за стимуляцией макрофагов через взаимодействие их рецепторов с продуктами неферментативного гликозили-рования определенных белков и, возможно, через иммунные комплексы, фиксированные на эндотелии сосудов.

У людей старческого возраста отмечают амилопдоз с отложением амилоидного белка А. Белок обычно присутствует в сыворотке, к старости его уровень значительно возрастает. Около половины людей старше 70 лет страдают амилоидозом, в том числе с поражением органов иммунной системы. Скопление амилоида в сердце, легких, селезенке и других органах нередко приводит к нарушению их функции. Так называемые сенильные или старческие, бляшки, образованные скоплением амилоида – наиболее типичные признаки старения.

Бляшки формируются в результате накопления внеклеточных белков. Они состоят главным образом из амилоидного белка и других молекул, в частности иммуноглобулинов. В результате расщепления бета-амилоидного белка-предшественника формируется амилоидный бета-пептид (40-42 аминокислоты), составляющий основную массу амилоидных бляшек.

Моноклональная парапротеинемия также часто регистрируется в старческом возрасте.

Дегенеративные процессы, затрагивающие преимущественно нервную ткань, распространены и в иммунной системе (в первую очередь в тимусе) старых людей.

В последние годы обсуждается вклад иммунных нарушений, в частности аутоагрессивной направленности, в патогенез болезни Альцгеймера. Важным фактором риска по этому заболеванию являются признаки иммунного старения, повышающие чувствительность к аутоагрессивным реакциям против компонентов ткани мозга. Эти проявления дополняются фокальной инфильтрацией ткани мозга активированными Т-клетками и клетками глии, отложениями цитокинов, факторов воспаления, образованием сенильных бляшек.

Амилоидные бляшки составляют один из трех главных структурных дефектов в мозге при болезни Альцгеймера. Обнаружение активированной микроглии, реактивных астроцитов, белков острой фазы, факторов комплемента и по периферии бляшек свидетельствует о роли воспалительного процесса в прогрессировании заболевания. Последний процесс поддерживается также способностью амилоидного бета-пептида активизировать классический и альтеративный каскады комплемента.

Важная роль аутоиммунного компонента позволяет рекомендовать иммуносупрессивные препараты при болезни Альцгеймера.

Таким образом, в старческом возрасте развиваются заболевания, в патогенезе которых ключевую роль играют иммунные механизмы с недостаточным реагированием иммунной системы на экзогенные антигены или избыточным на «свои» антигены. В последнем случае речь идет о срыве толерантности к «своему» и дефектности системы иммунного надзора за генетическим постоянством внутренней среды организма. Иммуноопосредованные заболевания принимают атипичное течение, плохо поддаются общепринятому лечению. Нередко воспалительные процессы с хорошим прогнозом в молодом возрасте у стариков принимают генерализованное течение, а раны чаще нагнаиваются.

Иммунные процессы в старческом возрасте

Физиологические процессы возрастной перестройки иммунной системы человека затрагивают несколько уровней. Среди них наиболее существенны:

• изменение функциональных свойств элементов стромы (клеточного микроокружения) иммунных органов, в которых происходят развитие и

дифференцировка иммунокомпетентных клеток;

• снижение потенциальных свойств ранних предшественников, в первую очередь лимфоидных клеток;

• ограничение формирования противоанти-генного разнообразия (репертуара) основных молекул иммунной системы (антиген-распознаюших Т-клеточных рецепторов и антител) как ключевой функциональной характеристики приобретенного иммунитета с преобладанием молекул с аутоагрессивной направленностью;

• снижение пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток, зависимой от внутренних (генные изменения) и внешних (цитокины и другие медиаторы) факторов;

• сужение клона иммунокомпетентных клеток, преимущественно при иммунном ответе на первичную иммунизацию;

• дисбаланс иммунорегуляторных механизмов с преобладанием иммуносупрессивных или аутоагрессивных компонентов;

• изменение молекулярных предпосылок запрограммированной клеточной гибели (апоптоза).

9.2. Клеточный иммунный ответ

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют, что наиболее ранние возрастные изменения происходят в тимусзависимых иммунных функциях, которые следуют за инволюцией тимуса, с последующим изменением функции В-клеток. Отмечается связь между инволюцией тимуса и возрастными перестройками в иммунной системе в целом.

Возрастная инволюция тимуса является физиологическим процессом и отличается от акцидентальной инволюции, происходящей, как правило, остро под влиянием различии факторов (радиация, глкжокортикоиды и др. Применение глюкокортикоидов с лечебно» целью может ускорять естественную инволюцию тимуса.

В процессе старения центральный орган иммунной системы тимус претерпевает глубоки; дегенеративные изменения. Формирование тимуса, как известно, завершается к концу первой половины внутриутробного развития. Затем в тимусе никаких новых структур не образуется. Увеличивается масса органа, которая регламентируется возрастом человека и достигает 30-40 г к периоду полового созревания. В дальнейшем вилочковая железа постепенно уменьшается до 10-13 г к 70-90 годам. Жировая ткаш замещает специфические компоненты тимуса Тимическая ткань, включающая функционирующие лимфоциты, полностью не исчезает.

Быстрый выход зрелых Т-лимфоцитов и: тимуса, характерный для периода новорожденности и раннего детского возраста, затеу тормозится и крайне замедлен у стариков. Количественные и качественные изменении Т-клеток (нарушения пролиферативной активности, транедукции активационного сигнала. чувствительности к цитокинам) и нарушение соотношения их иммунорегуляторных субпопуляций во многом являются следствием инволюции тимуса.

Неспособность микроокружения тимуса обеспечивать полноценную дифференцировку предшественников Т-клеток рассматривается один из ключевых механизмов возрастной иммунопатологии. В многочисленных эксперимента, с переносом клеток тимуса и стволовых костномозговых клеток от молодых ста-

рым мышам и наоборот показано, что нарушение иммуннш функций у костномозговых химер, получивши трансплантат тимуса от старых животных, зависит от неспособности микроокружения тимус; обеспечивать развитие Т-клеток.

Отражением возрастных изменений, происходящих в тимусе и свидетельствующих с постепенной утрате гормонсинтезирующей функции клеток эпителия тимуса, являетн снижение концентрации тимических гормонов сыворотке. Уровень тимозина, тимулина и других гормонов в циркуляции достигает максимума в раннем возрасте и затем постепенно снижается. После 40 лет в норме содержание гормонов резко падает, а при патологических состояниях этот процесс ускоряется. Имеется связь между уровнем гормонов тимуса в сыворотке, возрастом человека и развитием иммунопатологии, преимущественно по иммунодефицитному типу.

По мере старения тимуса изменяется относительное содержание клеток, вступающих в клеточный цикл. Показано, что у мышей в возрасте 1 мес около 50% тимоцитов находится в клеточном цикле, а к 2 годам (старые животные) число таких клеток составляет около 30%. В тимусе взрослых мышей остается около 2% максимального количества тимоцитов.

Постепенно уменьшается число коммитированных предшественников Т-лимфоцитов в костном мозге.

Акцент на роль тимуса в инволюции иммунной системы в целом делается не случайно. В тимусе происходят процессы, имеющие принципиальное значение для формирования полноценной иммунной системы. В тимусе создается разнообразие репертуара антиген-распознающих Т-клеточных рецепторов на основе первоначально ограниченного набора гак называемых зародышевых генов. В результате случайной перегруппировки (реаранжировки) продуктов V, D, J, C генов Т-клеточного рецептора формируется набор Т-клеток, способных распознавать любой существующий в природе антиген, в том числе и собственного организма. Для удаления Т-клеток с потенциальной возможностью реагирования против «своих» антигенов включается другой важный механизм – негативная и позитивная селекция. В результате взаимодействия «аутоагрессивных» Т-клеток с пептидами «своих» антигенов, фиксированными через молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II iHLA-DR) на поверхности антиген-представляющих клеток тимуса, происходит элиминация таких Т-лимфоцитов (негативная селекция). Распознавание Т-клетками антигенного пептида, презентируемого антиген-представляющей клеткой, называют «феноменом двойного распознавания». Т-клетки, прошедшие этап негативной селекции, продолжают дальнейшее развитие (положительная селекция), мигрируют из тимуса на периферию, где выполняют функцию двойного распознавания.

Из тимуса на периферию поступают CD4 и CD8 Т-лимфоциты с основными функциями хелперных и цитотоксических клеток соответственно. Эти клетки обозначаются как «наивные», или необученные, так как они еще не взаимодействовали с чужеродными антигенами. Фенотипической характеристикой таких клеток является молекула CD45A. После взаимодействия с чужеродным антигеном формируется пул клеток памяти с фенотипом CD45R0.

В периферической крови новорожденных преобладают CD45RA Т-клетки. В ходе онтогенеза их уровень снижается и в старческом возрасте

преобладают CD45R0 Т-лимфоциты с характеристиками клеток памяти. Увеличение пула Т-клеток памяти может привести к иммунным дисфункциям с повышенной выработкой определенных иммунорегуляторных цитокинов.

По мере старения тимуса данная функция постелено утрачивается. При этом в значительной мере сохраняется процесс внетимической дифференцировки Т-лимфоцитов. Развитие Т-клеток происходит в ряде структур, в частности ассоциированных со слизистыми оболочками, например в кишечнике. Однако Т-лимфоциты внетимической локализации ограничены в способности создавать разнообразие Т-клеточных рецепторов и отбраковывать клетки с аутоагрессивной направленностью.

Пролиферативная активность Т-клеток старых людей снижена, что приводит к ограничению клональной экспансии и эффективного ответа на стимуляцию антигеном *in vivo*. Отмечается связь между повышенной смертностью и отсутствием адекватного ответа лимфоцитов на митогены (фитогемагглютинин) у здоровых людей старческого возраста. Пролиферативный ответ на митоген подавлен в большей степени.

Известно, что на митогены реагируют преимущественно наивные $CD4^+$ $CD45RA^+$ Т-лимфоциты. Уменьшение числа наивных CD4 Т-клеток у старых людей коррелирует со снижением пролиферации на митоген и выработки интерлейкина-2 (фактор роста лимфоцитов), необходимого для оптимального пролиферативного ответа. Добавление экзогенного интерлейкина-2 не восстанавливает сниженный пролиферативный ответ наивных CD4 Т-клеток старых людей. Пролиферативный ответ на митогены лимфоцитов долгожителей по амплитуде не отличается от пролиферации у 20-30-летних людей. Однако достижение пика пролиферации отсрочено на несколько суток.

Клиническим проявлением дефектности пролиферативной способности Т-клеток становится иммунная недостаточность с присущим ей набором инфекций.

У человека количество Т-клеток в периферической крови начинает снижаться с 30-летнего возраста, относительно стабилизируется к 70 годам и вновь снижается после 80 лет. Абсолютные значения Т-лимфоцитов изменяются больше, чем относительные показатели. Соотношение иммунорегуляторных субпопуляций CD4/CD8 Т-клеток в периферической крови возрастает по мере старения. Также снижается уровень Т-лимфоцитов хелперов типа 1 (Th1; главный источник интерлейкина-2) и возрастает уровень Т-лимфоцитов хелперов типа 2 (Th2), регулирующих антителообразование, в том числе с аутоиммунной направленностью. С увеличением Th2-клеток связывают нарастание числа иммуноглобулинпродуцирующих клеток в тканях и IgG, IgE, IgA в сыворотке.

Интенсивный апоптоз зрелых Т-лимфоцитов рассматривается как одна из важнейших характеристик старения иммунной системы человека.

9.3. Антителообразование

Существенные возрастные количественные и качественные перестройки происходят в гуморальных иммунных процессах. Отклонения в В-клеточном звене иммунной системы старых людей связаны как с нарушением тимусзависимых этапов иммунных процессов, так и с внутренней несостоятельностью В-лимфоцитов. Изменяется количество иммуноглобулинов и

В-клеток, секретируюших антигенспецифиче-ские антитела. Больше нарушается функция антителообразующих клеток, вырабатывающих антитела класса IgG, по сравнению с IgM антителами, что отражает нарушение способности Т-клеток в переключении изотипа молекул антител.

Абсолютные параметры общих иммуноглобулинов имеют тенденцию к повышению с возрастом. Вопреки бытующему мнению о том, что уровень В-лимфоцитов при старении меняется, исследования, проведенные у заведомо здоровых людей, обнаружили, существенное снижение с возрастом $CD19^+$ В-клеток. Возрастную динамику числа В-клеток можно связать с изменением механизмов, которые определяют распределение лимфоцитов между кровью и тканями, и увеличением срока жизни В-лимфоцитов и плазматических клеток: фолликулах селезенки.

Известно, что с возрастом не только убывает масса лимфоидной ткани тимуса, но и происходят сдвиги в клеточном составе селезени и лимфатических узлов, такие как снижени; количества фолликулов, увеличение числа плазматических клеток и макрофагов. Нарушение; возрастом экспрессии молекул адгезии мохе: влиять на способность В-лимфоцитов к рециркуляции. Изменение срока жизни В-клеток показано на модели лимфоцитов старых людей. Известно, что при старении снижается экспрессия Fas (CD95) рецептора, через которых запускается этот процесс.

Качественные отклонения характеризуют перестройкой антительного репертуара в отношении специфичности, изотипа, аффинитет: и идиотипа. Эти изменения могут иметь значение при более тяжелых инфекций у стары людей и особенно в снижении эффективной вакцинации.

Антителообразование на все практичеси важные вакцины (противогриппозная, противостолбнячная, против сальмонелл, пневмококков и т.д.) снижается с возрастом. Подавление выработки антител класса IgG (вторичные иммунный ответ) и высокоаффинных антите: с протективными свойствами против бактериальных и ряда вирусных антигенов сушественнс для недостаточности иммунного ответа.

Одной из особенностей гуморального иммунного ответа старых людей является повышение концентрации аутоантигел. специфичных к аутоантигенам, ДНК, тиреоглобулину, иммуноглобулинам (ревматоидный фактор), характерным для многих типичных аутоиммунных заболеваний. По мере старения возрастает уровень аутоантиидиотипических антител.

Антителообразование в пожилом возрасте сопровождается нарушением клоноспенифи-ческой характеристики антител и возрастанием концентрации поликлональных аутоантител, что проявляется в увеличении частоты моноклопальиых иммуноглобулинов (доброкачественная парапротеинемия).

По мере старения организма снижается уровень гак называемых естественных антител, например против стафилококков, сальмонелл и других патогенных микроорганизмов. В-лпмфоциты могут подвергаться нерегулируемой поликлональной активации с утратой оптимального реагирования на конкретный антигенный стимул.

В сыворотке пожилых людей выявляется широкий спектр аутоаптител. направленных против отдельных белков, компонентов клеточной поверхно-

сти, структур ядра. Около 50% старых имеют такие аутоантитела. Считается, что основной субпопуляцией В-клеток, вырабатывающих моноклональные аутоантитела, являются $CD5^+$ В-клетки типа 1, отличающиеся от типичных В-клеток типа 2.

$CD5^+$ В-клетки, которым приписывают выработку аутоаптител, составляют основной репертуар антителообразующих клеток в эмбриональный период. Их уровень в циркуляции возрастает при многих аутоиммунных заболеваниях взрослых и в процессе старения иммунной системы. В периферической крови здоровых взрослых людей они составляют менее 5% всех В-лпмфонитов.

У старых людей нарушается функция макрофагальных и нейтрофильных клеток. В частности, в возрасте 60-90 лет по сравнению с людьми 20-25 лет, гранулопитарно-макрофагальный кетонпестимулируюший фактор не способен стимулировать гранулоциты к активации выработки супероксида, формировать поток ионов внутриклеточного кальция, усиливать клеточно-опосредованную антителозависимую штготоксичноегь, подавление внутриклеточных паразитов. Нарушение дисфункции антиген-представляющих клеток делает малоэффективными начальные лапы прогивоинфекционной зашиты. Нарушается функция антиген-представляющих клеток во взаимодействии с Т-клетками и в запуске иммунного ответа. Особенно чувствительны старые люди к нарушениям функции антиген-представляющих клеток легочной ткани (альвеолярные макрофаги, дендритные клетки), что повышает возможность инфицирования микобактериями и другими инфекционными агентами. Снижение фагоцитарной способности макрофагов и нейтрофилов сопровождается более слабым ответом на хемотаксические факторы.

Облако макрофагальные клетки способны к выработке провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, -6, -8, фактор некроза опухолей, а в больших количествах и, таким образом, к поддержанию неадекватного воспалительного процесса в тканях.

Дефектность взаимодействия антиген-представляющих клеток в отношении запуска антителообразования особенно отражается на эффективности вакцинации старых людей. В таких ситуациях положительный эффект дают комплексные вакцины, состоящие из антигенов возбудителя и иммуномодулятора. Примером может служить отечественная вакцина гриппол, разработанная в Институте иммунологии Минздрава РФ, включающая антигены вируса гриппа и иммуностимулятор полиоксидоний. Эта вакцина хорошо зарекомендовала себя при вакцинации пожилых людей против гриппа.

Популяция естественных клеток-киллеров (ЕК), лизирующих клетки-мишени, модифицированные вирусом, опухолевые, мутантные клетки по механизму, не ограниченному главным комплексом гистосовместимости, изменяется с возрастом неоднозначно. При увеличении числа ЕК экспрессирующих активационные маркеры (CD95- Fas и HLA-DR), их цитотоксичность может соответствовать активности ЕК молодых людей. В то же время снижается активность в ответ на стимуляцию интерлейкином 2 и подавляется литический потенциал индивидуальных клеток, возможно, из-за снижения вы-

работки инозитол (1, 4, 5)-трифосфата на стимуляцию (нарушение генерации вторичных мессенжеров и дизрегулиро-ванная активация). Повышенная активность отдельных субпопуляций ЕК (CD16CD57) может служить компенсаторным защитным механизмом при дефиците Т-клеток.

Недостаток некоторых микроэлементов (цинк, магний, селен и др.) и витаминов (Е, С), важных для Т-клеточных иммунных реакций и фагоцитоза, приводит к повышенной чувствительности старых людей к бактериальным инфекциям. Дефицит белка связан со снижением пролиферативной активности лимфоцитов, выработки цитокинов, антительного ответа на некоторые вакцины.

9.4. Иммунная система

Помимо естественной ворастной инволюции иммунной системы человека, затрагивающей в первую очередь компоненты приобретенного иммунитета, существует преждевременное старение, как всей иммунной системы, так и ее отдельных составляющих.

Известен ряд наследственных синдромов ускоренного или преждевременного старения — прогерии.

При таких заболеваниях, как синдром Вегенера и синдром Гетчинсона-Гилфорда, наряду с прочими признаками ускоренного старения находят существенные изменения в иммунной системе, сходные с изменениями у лиц старческого возраста. При синдроме Дауна наряду с признаками прогрессирующего старения регистрируется снижение иммунных функций преимущественно тимусзависимого звена. Особое место среди патологических состояний подобного рода занимает первичный иммунодефицит – синдром атаксии-телеангиэктазии. Выдвинута гипотеза о возможной связи между отдельными нарушениями иммунной системы при первичных иммунодефицитах и при старении.

В настоящее время синдром атаксии-телеангиэктазии рассматривается как аутосомно-рецессивный генетический дефект, сопровождаемый нейродегенерацией с прогрессирующей атаксией, вариабельным иммунодефицитом, преждевременным старением и высокой предрасположенностью к раку. Иммунные нарушения во многом сходны с теми, которые наблюдаются в старческом возрасте (гипоплазия или аплазия тимуса, недостаточность клеточно-опосредованных иммунных реакций, дисбаланс в системе иммуноглобулинов и др.).

Идентифицирован дефектный ген, обозначенный ATM (ataxia telangiectasia mutated), с которым связывают выраженную гибель клеток в иммунной системе и в мозжечке. Дизрегуляция процессов клеточной гибели приводит к повышенному апоптозу, высокой нестабильности хромосом в условиях действия радиации и радиомиметиков, нарушению репарации ДНК. Особая роль в патогенезе отводится повышенной выработке активных форм кислорода, которую связывают с продолжительной активацией, и феномену окислительного стресса.

Общая антиоксидантная активность в плазме больных значительно снижена. Сходные изменения сопровождают естественное старение.

Признаки ускоренного старения отдельных компонентов иммунной системы могут развиваться при различных патологических состояниях человека и бывают не только наследственными, но и приобретенными. Подобные изменения возникают при эндокринопатиях нарушении питания, инфекциях

(подобных ВИЧ), злокачественных новообразованиях, хроническом стрессе, психоэмоциональных расстройствах, действии ряда экологических факторов.

Значительный интерес представляет изучение иммунной системы долгожителей. Около 1/5 таких людей служат хорошим примером оптимального старения, не отягощенного болезнями, более присущими пожилому возрасту (рак, деменция, диабет, сердечно-сосудистая патология, катаракта). Многие долгожители сохраняют высокий уровень умственных и физических способностей, а также некоторые параметры иммунной системы. Сохранение иммунных функций после периода их критического изменения у большинства людей (70-80 лет) в значительной степени свойственно долгожителям.

Иммунный статус долгожителей отличается достаточно высоким уровнем $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток памяти, вполне достаточным, хотя и сниженным компонентом S «наивных» Т-клеток, высокой концентрацией сывороточных иммуноглобулинов, отчетливо выраженной способностью клеток к синтезу цитокинов. по крайней мере, провоспалительных, сохранением высокой способности Т-клеток пролиферировать в ответ на действие поликлональных активаторов и суперантигенов. Противоорганные аутоантитела сохраняются на постоянном уровне. К этому следует добавить повышенную экспрессию лимфоидными клетками долгожителей молекул клеточной адгезии (CDlla, CD18, некоторых изоформ CD49), повышенную устойчивость лимфоцитов крови к окислительному стрессу, высокую стабильность генома. В системе основных цитокинов наблюдается разнонаправленная динамика: при прогрессирующем снижении интерлейкина-2 повышается выработка интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухолей а.

Неоднозначно ведут себя ЕК. Если общая активность ЕК снижается к 60 годам и затем возрастает у долгожителей, то уровень ЕК с низкой активностью остается постоянным на всех этапах, а уровень ЕК с высокой цитолитической активностью возрастает и у долгожителей достигает максимальных значений. Возможно, с их активностью связана высокая эффективность противовирусной и противоопухолевой защиты.

Иммунный статус в старческом возрасте оценивают по тем же принципам, которые приняты для людей молодого возраста. Определение какого-либо одного параметра может быть малоинформативным, а кластерный анализ, включающий несколько параметров, выявляет более достоверную связь с заболеваемостью и смертностью, обусловленными иммунными расстройствами.

Показатели тестов I уровня (число лимфоцитов в периферической крови, абсолютное и относительное содержание CD3, CD4, CD8 Т-лимфонитов, CD19 В-лимфоцитов, CD16 ЕК, концентрация сывороточных IgM, IgG, IgA, фагоцитоз лейкоцитов) дают представление о возможных грубых нарушениях в иммунной системе. Эти тесты информативны при иммунодефицитах, некоторых аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.

Более информативны показатели, полученные с использованием тестов II уровня, учитывающие состояние активации, пролиферации, дифференциации (эффекторная функция), иммунорегуляции в иммунной системе. В настоящее время наиболее существенны следующие показатели, позволяющие

судить о степени иммунных нарушений в старческом возрасте: низкий пролиферативный ответ Т-лимфоцитов; угнетение выработки интерлейкина 2; снижение абсолютного числа $CD4^+$ Т-клеток и повышение относительного и абсолютного числа $CD8^+$ Т-лимфоцитов в периферической крови.

Указанные параметры в наибольшей степени отражают возрастные сдвиги в иммунной системе, важные для прогноза состояния людей старческого возраста.

Абсолютные показатели важнее, чем относительные. Например, процентное содержание $CD3^+$ Т-клеток мало изменяется с возрастом, а абсолютное число Т-лимфоцитов значительно снижается.

Ниже приводятся ориентировочные показатели типичного иммунного статуса для людей 18-70 лет.

Стабилизация показателей на приведенных выше значениях у лиц старше 70 лет является благоприятным прогностическим фактором.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, Международного союза иммунологических обществ, Международной ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (1993) в современной клинической иммунологии применяются следующие специальные формы лечения и профилактики: иммуносупрессия, иммуностимуляция, заместительная терапия, десенсибилизация и гипосенсибилизация, вакцинация, иммунизация.

Все эти формы воздействия на иммунную систему в той или иной степени используются в иммуногеронтологии.

В лекарственных средствах, воздействующих на иммунную систему, нуждаются пациенты пожилого и старческого возраста, у которых нарушены процессы возрастной перестройки иммунитета и развиваются иммуноопосредо-ванные заболевания.

Назначение иммунотропных препаратов имеет основной целью не стимуляцию функций угасающей иммунной системы стареющего человека, а компенсацию ее недостаточности, если она есть. Иммуностимулирующую терапию применяют у пожилых людей после обширных оперативных вмешательств, тяжелой физической и психической травмы.

У лиц старческого возраста применяют практически все известные в настоящее время иммуномодулирующие лекарственные средства природного (тимические гормоны и пептиды, миелопептиды, препараты на основе цитокинов, интерфероны, иммуноглобулины для внутривенного введения и др.) и синтетического (полиоксидоний, ликопид, иммунофан диуцифон, левамизол, науклеонат натрш и др.) происхождения. Некоторые особенности действия этих препаратов у престарелых могут быть связаны с нарушением распределения иммунокорригирующих препаратов в организме из-за возрастных сдвигов соотношения мышечной и жировой ткани, изменением выведения препаратов вследствие уменьшения почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

Несомненно, иммуномодуляторы слелует применять под контролем иммунного статуса. Многие лекарственные средства, включая антибиотики, противовоспалительные средств глкжокортикоиды, описывают иммуносупрессивное действие и могут усугублять процессы инволюции иммунной системы.

В старческом возрасте нарушаются не только иммунные процессы, но и тканевж регенерация, во многом в результате дефицит; соответствующих

цитокинов. Положительный лечебный эффект у лиц со скомпрометированной иммунной системой, в частности в связи со старением, получен при локальном использовании комплекса природных цитокинов (суперлимф), разработанного на кафедре иммунологии РГМУ.

С физиологической инволюцией иммунни системы связаны многие патологические сосw яния, характерные для старческого возраста.

Важнейшая практическая задача состой: в предупреждении ускоренного старения иммунной системы. Это трудно сделать пути воздействия на эндогенные (генетически опосредованные) факторы, но вполне возможне путем исключения или ограничения действш неблагоприятных экзогенных факторов лик при помощи иммунокорректируюших или ш-муномодулирующих влияний.

РАЗДЕЛ 10. ПРОФИЛАКТИКА СТАРЕНИЯ, ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНИ И БИОАКТИВАЦИЯ. МЕТОДИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

В основе современного методического подхода к профилактике старения, продления жизни и биоактивации организма лежит, прежде всего, системный подход, учитывающий комплексные взаимосвязи всех явлений жизни и целостный характер каждого отдельного организма, учет эволюции и иерархичности структуры, осознание сущности старения как глобального принципа изменчивости организмов. Общие взгляды на сущность и конкретные пути реализации старения позволяют выявить 4 глобальных направления – типа старения, которые реализуются во множестве конкретных механизмов старения, различных для разных органов и систем и разных иерархических уровней организации организма. Соответственно, пути и направления противодействия старению должны включать комплексные разнонаправленные методы воздействия на все уровни стареющего организма и его взаимодействия со средой обитания. Основными принципами геропрофилактики и биоактивации являются: комплексность и воздействие на фундаментальные механизмы старения, коррекция патологических процессов и их профилактика; этапность и последовательность воздействий, индивидуальный подход и возрастная градация средств и мероприятий; сочетание лечебных, профилактических и общеоздоровительных мероприятий; направленность на снижение темпа старения, коррекцию и обращение биовозраста, учет профиля и типа старения; использование стандартных наборов препаратов при возможности индивидуальной вариации их; постоянство воздействий – формирование особого стиля жизни; постоянный контроль и коррекция воздействий. В целом, весь комплекс мер профилактики старения и биоактивации возможен лишь в рамках государственной стратегии, направленной на формирование индивидуального здорового стиля жизни человека.

ОБЩИЕ ТИПЫ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ ЕГО СДЕРЖИВАНИЯ

Можно выделить четыре основных общих типа старения:

1. "Загрязнение" организма в широком смысле этого слова. Общей причиной загрязнения является недостаточность проточности системы;

2. Гибель не обновляющихся элементов и структур организма из-за недостаточности самокопирования элементов системы;

3. Недостаточность действия отбора дефектных элементов;

4. Неблагоприятные изменения регуляторных систем.

Частные меры противодействия старению являются конкретизацией общих направлений противодействия старению:

- разработка новых механизмов очистки (энтеросорбция);
- активирование естественных систем очистки;
- восстановление утраченных программ регуляции роста и развития;
- снижение времени самообновления всех структур (стимулирование клеточного деления и (ауто) регенерации);
- стимулирование систем естественного отбора (в частности иммунной);
- восстановление способности к обновлению необновляющихся структур;
- искусственное замещение поврежденного (тканевая инженерия и механические протезы);
- стимуляция функций оставшихся структур;
- искусственная коррекция механизмов регуляции (в том числе биостимуляция);
- перенос функций на другие структуры и др.

ГЛАВНЫЕ ПУТИ И МЕТОДЫ СДЕРЖИВАНИЯ СТАРЕНИЯ

Как уже отмечалось выше, старение - это сложный феномен целостного организма, результат реализации наследственных программ его развития и разнонаправленных изменений в течение всей жизни. Описывать теоретически старение можно только с позиции общих теорий – теория систем является наиболее удобной из имеющихся в настоящее время.

С точки зрения теории систем организм является сверхсложной (сотни триллионов клеток), самоуправляемой и саморегулирующейся системой, восстанавливающей свою целостность в ходе процессов самообновления и находящейся в равновесии с постоянно меняющимися условиями внешней среды - принципиально открытой системой. Ключ к старению лежит в рассмотрении внутренней структуры таких систем, что открывает подходы к методам воздействия на него.

Принцип открытости системы (постоянное взаимодействие с окружающей организм средой) указывает, что снижение открытости системы (а это наиболее характерный признак старения, проявляющийся в снижении адаптационных возможностей организма со временем) уже достаточно для деградации ее. Так снижение притока воды в реку превращает ее в болото.

Признаки повышения степени закрытости организма: увеличение не обновляемых элементов, числа поломок, общая "зашлакованность" организма, почечные и печеночные камни, застойные процессы в кишечнике, капиллярном кровотоке, накопление медленно делящихся клеток, накопление внутриклеточных отложений (липофусцин нервных клеток) и даже накопление субклинических подвывихов позвоночника, создающих субклинический радикулит и нарушения нервной регуляции тканей – все это результат выше названного общего процесса.

Для ликвидации последствий этого механизма старения широко рекомендуется подход очистки организма за счет стимуляции функции органов и клеток, повышения уровня обмена веществ, стимуляции органов выведения, направленных на выведение "шлаков" из клеток и органов. В этом же

направлении действуют и мануальная терапия, массаж, кислородные ванны, лазерная стимуляция и многие другие методы, повышающие обмен веществ, капиллярный кровоток, лимфоток, стимулирующие функции клеток.

Для предотвращения повторного "загрязнения" организма разработаны методы, аппараты и способы очистки воды, используются специальные энтеросорбенты, в том числе наши патентованные оригинальные сорбенты с биостимулирующими добавками. В литературе показана возможность увеличения продолжительности жизни у млекопитающих с помощью энтеросорбентов.

Повторные курсы мануальной терапии, специального массажа, разработанного специального комплекса физических упражнений с использованием методов Йоги, аппараты для стимулирования функций тканей и клеток, наборы трав, витамино-микроэлементные комплексы, специальные фармакологические препараты и специальные диеты рассчитаны на постоянное стимулирование "протока" вещества и энергии через организм, "промывку" его и удаление "шлаков".

Другие эффективные подходы к влиянию на старение открываются при структурном анализе сложных систем. В общем, виде любые внутренние структуры сложного организма (клетки, органеллы, молекулы, органы, сложившиеся функциональные процессы, психические состояния и пр.) со временем имеют прогнозируемую судьбу в зависимости от того самообновляются ли они или нет.

Любые необновляющиеся структуры со временем неизбежно изменяются (мутируют) и/или гибнут. Таким образом, признаки старения по данному механизму – это: снижение числа нервных клеток, числа альвеол в легких, нефронов в печени, числа отдельных желез в коже и слизистых, числа зубов и даже потеря конечности, потеря органа (почки) являются несомненными показателями старения организма, в дополнение к увеличению числа мутировавших (видоизмененных в подавляющем числе случаев в худшую сторону) клеток и иных необновляющихся структур. Путь противодействия старению для данного механизма – восстановление способности таких структур к самообновлению (что в большинстве случаев в настоящее время трудно достижимо), либо восстановление утраченных структур извне – принцип протезирования.

В этом смысле методами противодействия старению – методами восстановления утраченных функций и органов, являются: протезирование зубов и конечностей, пересадка органов и тканей, искусственные органы. Используются методы пересадки и стимуляции роста волос, современный комплекс восстановления зубов.

Нами, в частности, разработаны уникальные хирургические методики восстановления денервированных в ходе травмы органов (Диплом международной ассоциации восстановительной и косметической хирургии), некоторые иные восстановительные методики.

В эксперименте различными авторами, в том числе нами, проводились также пересадки ткани мозга с достижением эффектов омоложения ряда функций (ткань гипоталамуса) и восстановления памяти (ткань коры мозга эмбриона человека, пересаженная кролику). Широко используется тканевая,

в том числе эмбриональная терапия в качестве инъекций.

Для обновляющихся структур (кожа, слизистые, внутренние органы, физиологические и психофизиологические функции и установки) ситуация иная – со временем они подвергаются не только видоизменению и гибели, но и самовоспроизведению. Старение их связано целиком со скоростью самообновления и внешними условиями (для кожи – окружающая среда, для внутренних органов – внутренняя среда: кровь, лимфа, уровень обмена веществ), определяющими скорость и направление негативных изменений.

Уровень самовоспроизведения в большей мере связан с регуляторными влияниями со стороны нервной, эндокринной, иммунной систем и иных уровней саморегуляции. Недостаток и изменение регуляторных влияний является основой старения для кожи, слизистых, внутренних органов, многих типов тканей. Для старения человека это, видимо, ведущий фактор. Здесь, в принципе, возможно поддерживать достаточный уровень обновления тканей, лишь не намного отличающийся от того, который формируется к окончанию полового созревания и роста организма.

Во многом он определяется гормональным профилем: уровнем и соотношением тех гормонов, которые прямо или косвенно контролируют обновление тканей. Возможно восстановление пиков выброса СТГ, повышение уровня ДГЭА (дигидроэпиандростерона), сбалансированность уровня тиреоидных гормонов. В настоящее время начала широко применяться терапия мелатонином и эстрогеновая терапия.

Нами продолжает развиваться теория иммунитета нобелевского лауреата И.И. Мечникова, основателя научной геронтологии и иммунологии и создателя оригинальных методов омоложения и долголетия. В частности, раскрыты принципиально новые возможности иммунитета – показана обязательная необходимость лимфоцитов для нормального самообновления тканей и сохранения высокого потенциала клеточного роста. Это направление исследований является приоритетным для России, в которой уже выдано два патента на открытие, связанное с изучением российскими учеными данного явления. Нами впервые разработана новая иммунная теория старения и доказано, что имеются возможности влияния на органы иммунитета, приводящие к выраженным омолаживающим эффектам на уровне тканей, органов и организма в целом.

Аналогичным образом действуют оригинальные методы гальваноэлектроакупунктуры и методы Фоля. В отличие от всех имеющихся аппаратных методов, использование нашего оригинального аппаратного гальваноэлектроакупунктурного метода биоэнерго-информационного стимулирования и оригинального аппарата "ВИТА" позволяет не навязывать организму чужие ритмы, а использовать его собственные силы и энергоинформационные влияния.

Аппараты и методы прошли широкую апробацию и показали уникальные возможности (например, при лечение ожоговых поражений при катастрофе в Уфе). В то же время, это совершенно безопасные методы, так как они основаны на принципе действия "факторов малой интенсивности ".

Для влияния на гормональные системы регуляции сейчас рекомендуется использование современных методов эндокринологии, в том числе методы

введения эстрогенов и мелатонина. За рубежом существует специальная терапия гормоном роста.

Наиболее естественный метод стимуляции секреции СТГ, однако, непрямой – дозированная физическая нагрузка, которая одновременно повышает и уровень другого гормона, резко снижающегося с возрастом – ДГЭА.

Наиболее часто используемая группа методов омоложения - это методы тканевой терапии, в частности, введение эмбриональных экстрактов.

Древние методы "Йоги бессмертия" применяются в настоящее время в различных клубах и оздоровительных группах для целей омоложения и биостимуляции. Древние последователи этих методов считали, что их использование действительно позволяет изменить всю структуру организма, перевести его на иные принципы жизнедеятельности, исключающие случайную смерть и неконтролируемые процессы старения, а также позволяет использовать практикующим эти методы "сверхчеловеческие" возможности, демонстрируемые сейчас феноменами-экстрасенсами и др.

Наконец, нами используются специальные методы воздействия на саму основу молекулярного старения. Методы электроактивированной воды позволяют получать уникальное "лекарство" – стандартизированную по окислительно-восстановительному потенциалу воду, которая становится очищенной внутренней средой организма и имеет свойства не поглощения энергии, как обычная вода, а свойство отдачи ее, стимулирует системы антиоксидантной защиты организма – центральные для защиты от свободных радикалов, которым сейчас отводят главную роль в процессах старения на уровне клеток и обмена веществ, в процессах возникновения опухолей и интоксикации.

В комплексном воздействии на старение во всем мире широко используется также самый широкий набор современных лекарственных средств ведущих фирм мира, как влияющих на основу старения (например, выводящих липофусцин – основной "засоряющий" нервные клетки "шлак"), так и необходимых для лечения сопутствующих заболеваний и биостимуляции.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ БИОАКТИВАЦИИ И ГЕРОПРОФИЛАКТИКИ

Основные принципы геропрофилактики и биоактивации учитывают три главных направления, сложившиеся в данной области: влияние на продолжительность жизни; повышение уровня здоровья; улучшение внешнего вида и самочувствия. Исходя из целей, определены и направления и способы влияния в области геропрофилактики и биоактивации.

В целом, общий курс биоактивации и геропрофилактики должен использовать следующие принципы:

- комплексность и воздействие на фундаментальные процессы старения;
- этапность и последовательность воздействий;
- индивидуальный подход и возрастная градация воздействий;
- сочетание лечебных, профилактических и общеоздоровительных мер, коррекция биологического и патологического возрастов;
- влияния должны быть направлены на увеличение продолжительности жизни и снижение темпа старения, коррекцию и обращение биовозраста;

• необходимо использовать стандартные наборы препаратов и предусматривать возможность их вариации в зависимости от цены для разных групп населения;

• постоянный контроль и коррекция воздействий.

В основе успеха применения методов лежат следующие тактические приемы и принципы:

• комплексность – сочетание нескольких методов из различных групп (физический режим, диеты, периодические голодания, методы психического саморазвития, методы очистки, коррекции массы тела, биостимуляции, косметологии и специальные методы омоложения и долголетия);

• режим – строгое и длительное соблюдение выбранной методики до проявления полного ее эффекта;

• психическая (само) установка: на цель (осознать ее); на успех; на строгое и длительное применение ("жить по-новому");

• самоконтроль за достигнутым успехом (контроль биовозраста, контроль типа биофизического теста Шахбазова или самостоятельный контроль аппаратом биоэнергодиагностики типа гальваноэлектроакупунктуры (например, аппаратом "ВИТА") и пр.);

• этапность – вовремя осознать пределы данного метода и подключить, если необходимо, или перейти полностью на другие методики;

• длительность – обычно постоянное применение в течение всей жизни;

• многосторонность – воздействие на биовозраст, на патологический возраст, на физиологический возраст, реализация факторов предрасположенности к долголетию и нейтрализация факторов риска (на основе индивидуальных рекомендаций специалиста по биовозрасту и биостимуляции).

Эффекты применения данных методик – это:

• нормализация биоритмов;

• адаптогенные эффекты;

• биостимулирующие эффекты;

• стимуляция очистки организма;

• психоэмоциокоррегирующие эффекты;

• для специальных методов: влияние на отдельные элементы старения, очистка, нормализация эндокринных ритмов, биостимуляция и т.п.

В целом, базисный курс оздоровления, долголетия, биоактивации и омоложения можно подразделить на ряд отдельных этапов и программ.

ЭТАПЫ БИОАКТИВАЦИИ И ГЕРОПРОФИЛАКТИКИ:

• Этап очистки и гармонизации функций организма;

• Этап биостимуляции (биоактивиции и омоложения);

• Этап специальных воздействий на старение;

• Этап поддерживающих воздействий.

Комплексные воздействия, в зависимости от преимущественной направленности, могут быть подразделены на ряд отдельных программ – курсов.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ - КУРСЫ БИОСТИМУЛЯЦИИ И ГЕРОПРОФИЛАКТИКИ:

- Курс очистки организма;
- Курс нормализации массы тела;
- Курс общего оздоровления и лечебный курс;
- Курс энтеросорбции;
- Курс биостимуляции;
- Курс иммунокоррекции и биоиммуностимуляции;
- Курс антиоксидантной терапии;
- Курс специальных воздействий;
- Курс "лечение без лекарств";
- Курс специальной гормональной коррекции;
- Специальные индивидуализированные курсы;
- Курсы-программы для всех возрастов:
- группы "Здоровье" (начальная или специальная);
- программа "Восточные оздоровительные и омолаживающие техники";
- экспериментальные геропротекторные курсы и ряд других.

При проведении геропрофилактических, биокоррегирующих, лечебных и биостимулирующих мероприятий используются, прежде всего, следующие методические подходы и базовые лечебно-профилактические техники, методы и средства.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ БАЗОВЫЕ ЛЕЧЕБНО-ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНИКИ:

- индивидуальная подробная диагностика,
- индивидуальные подробные консультации врачей-специалистов,
- специальные диеты, режимы очистки организма и лечебного голодания,
- очищенная биоактивированная вода,
- специальный оздоровительный режим (коррекция стиля жизни),
- специальный психологический режим, консультации и активное ведение специально подготовленным психологом, аутопсихотехники,
- коррекция (гармонизация) биоритмов в том числе оригинальным отечественным методом гальваноэлектроакупунктуры,
- массаж и мануальная терапия, ЛФК и тренажеры,
- специальные препараты – биостимуляторы, биоиммунокорректоры, психостимуляторы, адаптогены, антистрессорные препараты,
- специальные препараты, влияющие на глубинные процессы старения,
- широкий комплекс лечебно-профилактических и оздоровительных препаратов и средств отечественного и зарубежного производства,
- водные комплексные техники, светолечение (солярий, лазеротерапия),
- базовые лекции, видео- и печатная информация и обучение,
- другие общие и специальные лечебные и оздоровительные процедуры.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ЛЕЧЕБНО-ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЕ КУРСЫ

Используемые методы могут быть сгруппированы по преимущественному направлению использования в группы, составляющие специальные ле-

чебно-оздоровительные курсы. Конкретный подбор Курса строго индивидуален и осуществляется после специализированной диагностики с учетом Этапа воздействий. Наборы используемых методов в каждом таком Курсе могут значительно варьировать в зависимости от доступности препаратов, желаний клиента, ориентации на фито-препараты, гомео- или аллопатию, физиотерапию или диеты и открывают значительный простор для приложения конкретных знаний и умений практического врача-геронтолога. Основные рекомендуемые препараты и методы будут обозначены ниже на примере нескольких курсов.

КУРС ОЧИСТКИ ОРГАНИЗМА

Использует искусственные и естественные влияния (диеты, курсовое голодание, травы, аппаратные средства и др.) для воздействия на один из главных механизмов старения – "засорение" со временем клеток, тканей и организма в целом.

Курс оказывает мощное биостимулирующее и четкое омолаживающее действие; показано в эксперименте продление жизни, в том числе максимальной продолжительности жизни.

Курс особенно показан при наличии синдрома интоксикации различного генеза, наличии заболеваний печени, почек, желудочно-кишечных расстройствах, дерматозах, аллергических заболеваниях, нарушениях обмена веществ, повышении холестерина крови, при повышенной утомляемости и повышенном весе.

КУРС НОРМАЛИЗАЦИИ МАССЫ ТЕЛА

Курс показан, прежде всего, для снижения темпа и обращения старения (биостимуляции, омоложения) у лиц с неблагоприятным прогнозом долголетия, имеющим предрасположенность к опухолям, при снижении окислительно-восстановительного потенциала мочи и крови, профессиональных вредностях, облучении и т.п.

Доказано, что существенное превышение массы тела (по сравнению с нормой) снижает длительность жизни и способствует развитию ряда заболеваний (в том числе сердечно-сосудистых и опухолевых), кроме того, снижается общая работоспособность и самочувствие.

Используются высоко эффективные диеты, курсовые голодания и/или специальные препараты, снижающие аппетит, сжигающие жир и снимающие слабость, характерную при изолированном применении диет. Специальные аппаратные курсы и психофизические техники, психологические установки и биостимуляторы обеспечат комфортное состояние во время курса, высокую работоспособность и длительный эффект после окончания курса.

КУРС ЭНТЕРОСОРБЦИИ

Основан на применении энтеросорбентов - препаратов, для которых у человека показано снижение темпа старения, в том числе при применении в пожилом возрасте; энтеросорбенты оказывают также выраженное детоксицирующее действие, способствуют очистке организма, нормализации желудочно-кишечных функций и обладают мягким, но длительным биостимулирующим эффектом. Курс особенно показан при наличии синдрома интоксикации различного генеза, наличии заболеваний печени, почек, желудочно-

кишечных расстройствах, дерматозах, аллергических заболеваниях, нарушениях обмена веществ, повышении холестерина крови.

КУРС БИОСТИМУЛЯЦИИ

Основан на применении биостимуляторов – препаратов, которые применялись с глубокой древности для целей повышения работоспособности, продления жизни, сдерживания темпа старения и омоложения. Курс особенно показан для лиц, работа которых связана с физическими и психическими перенапряжениями (бизнесмены, школьники и студенты, спортсмены, профессиональный физический труд и пр.), а также в среднем и пожилом возрасте для стимуляции сил и интеллекта.

КУРС ИММУНОКОРРЕКЦИИ И БИОИММУНОСТИМУЛЯЦИИ

Курс использует оригинальные российские приоритетные в мире разработки по новой иммунной теории старения, защищенные в России тремя патентами на открытия и патентами на изобретения; направлен на восстановление иммунного статуса организма, высокую сопротивляемость внешним повреждающим воздействиям и высокий уровень клеточного самообновления организма (главные типы старения). Курс особенно показан для лиц, часто болеющих, с нарушениями иммунитета, аллергическими реакциями, с повышенной утомляемостью, работа которых связана с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, в том числе подвергшихся радиоактивному облучению; для лиц с преждевременными проявлениями старения, неблагоприятным прогнозом долголетия и вероятности опухолей.

КУРС АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Основан на одной из ведущих современных теорий старения – свободнорадикальной теории и на использовании новых патентованных аппаратов и средств. Курс показан, прежде всего, для снижения темпа и обращения старения (биостимуляции, омоложения) у лиц с неблагоприятным прогнозом долголетия, имеющим предрасположенность к опухолям, при снижении окислительно-восстановительного потенциала мочи и крови, профессиональных вредностях, облучении и т.п. Курс желательно назначать после определения нарушений в этой системе - тест на оксидативный стресс.

КУРС "ЛЕЧЕНИЕ БЕЗ ЛЕКАРСТВ"

Основан на использовании, прежде всего, "натуральных" природных средств и методов, с минимальным воздействием фармакологических препаратов. Курс особенно показан: для лиц, ориентированных на натуропатию; с аллергическими реакциями и плохой переносимостью лекарственных препаратов; для лиц, желающих постоянно находиться в оптимальной для организма кондиции повышенной работоспособности, физической и интеллектуальной активности; для биостимуляции в среднем и пожилом возрасте, особенно для женщин.

КУРС СПЕЦИАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ

Курс использует оригинальные зарубежные и российские разработки, дающие возможность влияния на механизмы регуляции – одни из центральных механизмов старения. За рубежом используют курс терапии гормоном роста – СТГ, в России шире применяются лечебные воздействия гормонами щитовидной железы и половыми гормонами. В последнее время все более

широко используется терапия мелатонином и половыми гормонами. Особый интерес представляет применение резко снижающегося с возрастом дигидроэпиандростерона (ДГЭА).

Курс особенно показан для женщин среднего возраста и в иных случаях, когда имеются явные или скрытые проявления недостаточности определенных гормонов или нарушения их сбалансированного выведения и использования в организме.

Позволяет нормализовать массу тела, повысить физическую и интеллектуальную работоспособность, половую функцию, оказывает ясный омолаживающий эффект.

Гормональные курсы показаны только под наблюдением врача-эндокринолога и проводятся по прямым показаниям при выявлении патогенетической роли данных гормонов у пациента и под контролем исследования гормонального статуса.

НОРМАЛИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ ДИЕТЫ В ГЕРОПРОФИЛАКТИКЕ И БИОСТИМУЛЯЦИИ

Традиционно центральным направлением и начальным элементом большинства общеоздоровительных, лечебных и профилактических программ являются диеты и связанные с ними курсы голодания. Разнообразие диет не исключает наличие во всех них единых принципов их действия:

- строгость режима определяет стабильность биоритмов;
- стимуляция метаболизма и органов желудочно-кишечного тракта,
- "очистка" клеток и органов;
- создание устойчивых психических установок на режим, способ питания и ожидаемую биостимуляцию.

ГЛАВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ГЕРОПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И БИОСТИМУЛИРУЮЩИХ ДИЕТ:

- строгое соблюдение своего режима для любой диеты;
- экологическая чистота продуктов, в т.ч. исключение консервов и хранения;
- снижение калорийности, соли, сахара, жира, часто пряностей и т.п.;
- снижение мяса, увеличение продуктов моря и вегетарианской пищи;
- способы обработки пищи – "сыроедение", отсутствие хранения и консервирования, вместо жарки – запечение, СВЧ-печи, гриль, пар и т.п.;
- выделение разных групп "сверхценных продуктов" (зелень, орехи и т.п.);
- индивидуальные вариации с частотой питания (от 1-2-х кратного питания до частого, но понемногу питания);
- включение в пищу пектинов и грубой пищи, дающей эффекты адсорбции и механостимуляции;
- простота питания, учет сочетаемости продуктов;
- сочетание с голоданием, методами "очистки" организма, физическими упражнениями, гидропроцедурами и закаливанием, психоустановками.

Специальным диетам с древних времен уделяли первостепенное внимание в системах оздоровления и продления жизни. На Западе научные исследования по диетам и голоданию развивались с начала века.

Существует большое количество различных школ, разрабатывающих отдельные направления питания в плане долголетия, но все они страдают односторонностью и применимы обычно для ограниченного контингента людей. Ниже приводятся наши рекомендации, применимые для всех, вне зависимости от возраста (кроме детей), конституции, иных индивидуальных особенностей. Более детальные рекомендации индивидуального порядка подбираются на первичном приеме у специалистов после специальных методов обследования.

Для индивидуального подбора сдерживающих старение диет в Национальном Геронтологическом Центре разработана компьютерная Система поддержки принятия решений "Геропротекторное питание", позволяющая оптимизировать диеты с учетом индивидуальных особенностей, включая финансовые возможности клиента.

В целом, помогают любые диеты, построенные с учетом вышеупомянутых "главных принципов". Как показывает практика, важнейшим является желание получить от диеты успех и твердое следование ей.

Общую калорийность питания рекомендуется в большинстве случаев несколько снизить за счет животных жиров и углеводов. Частота приемов пищи 3 раза в день. Очень важно ничего не есть между завтраком, обедом и ужином. Желательно иметь хорошо рассчитанный недельный ассортимент продуктов, обеспечивающий сбалансированное питание. Овощи и фрукты должны составлять 3/4 от общей массы продуктов.

В настоящее время требование сбалансированности питания можно обеспечить при условии применения витаминов и пищевых добавок. Другого выхода в современном обществе, когда отсутствуют высокие энергетические траты, нет. При приеме пищи желательно не смешивать белки и углеводы, а для тех, кто хочет похудеть - жиры и углеводы.

Завтрак может быть минимальным: стакан сока, или творог, сыр, можно без хлеба, или морковный салат. В Англии обычный завтрак - овсянка без соли, сахара и масла. Вместо обычного чая и кофе рекомендуется шиповниковый чай, не в меньшей мере повышающий силы и внимание, чем кофеинсодержащие напитки.

Обед должен быть полноценный и включать достаточно белковых продуктов и калорий. Рекомендуется обедать до 17 часов дня, максимум до 18 часов. Во многих случаях обед в наших условиях переносится на 20 часов, превращаясь в ужин. В таком случае важно не есть после него на ночь ничего, кроме, при необходимости, стакана сока или кефира. В течение дня, фактически, вместо обеда при этом имеет место второй завтрак, а вернее, обед и ужин меняются местами. Этот прием пищи может быть самым разнообразным, в зависимости от Ваших привычек и обстоятельств дня, можно и просто пропустить его (если Вы хорошо переносите частичные голодания) или ограничиться витаминным салатом, чашкой какао или сока.

Хлеб рекомендуется черный, хорошо – зерновой, докторский, с отрубями, до 3-х кусков в день, лучше подсушенные тосты; хороши сорта хлеба с минимумом соли и без дрожжей, в том числе испеченные самостоятельно. Белый хлеб хорошо использовать не чаще, чем через день, сухари в боль-

шинстве случаев не рекомендуются. Сдоба и сладости ограничиваются. Печенье – лучше сухое не сладкое.

Сахар желательно заменить на сукразид или иные сахарозаменители, которых в настоящее время довольно много.

В отношении соли, безусловно, рекомендуется ее снижение; лучше использовать морскую соль. В Финляндии начали производить особую соль, в 2 раза более соленую по вкусу, что обеспечило небывалый бум в ее продаже. В Южной Корее начат выпуск элитарной соли по древним рецептам с добавками золы бамбука и трав, что дополняет ее микроэлементами. Особенно необходимо снижение соли при сердечно-сосудистом, наиболее распространенном типе старения, однако, в Западной традиции обычным является избыток соли в питании практически любых контингентов людей.

Мясо – тощая говядина, а лучше птица, после окончания периода роста (с 22-24 лет) рекомендуется не чаще 2-3-х раз в неделю. Отварные и на пару котлеты рекомендуются только при наличии сопутствующих заболеваний желудка и кишечника. В обычных условиях возможны любые типы приготовления. Особенно хороша СВЧ-печь, а также запеченное в фольге мясо. Не желательна излишняя жарка с возникновением коричневой корки. Очень важно вместе с мясом употреблять достаточное количество овощных приправ, особенно трав; каши и хлеб следует ограничить, и есть их отдельно, лучше с молоком. Молоко лучше пить отдельно или с кашами, лучшими из которых являются гречневая и пшенная. Рис лучше есть отдельно с мясными и овощными приправами. Молоко лучше использовать топленое; кисломолочные продукты традиционно со времен Мечникова считают способствующими долголетию.

Творог и сыр едят в любое время, лучше отдельно от всего, с шиповниковым чаем или соком. Хороши сорта сыра типа "сулугуни", без специальных заквасок.

Яйца используют с минимальной термической обработкой, 2-3 раза в неделю (глазунью или "всмятку").

Рыба является еще одним важнейшим геропрофилактическим средством, но только морская. Особенно хороша печень рыб, которую рекомендуется есть до 2-х раз в неделю, лучше с овощными салатами и рисом. В настоящее время продемонстрирована связь между потреблением рыбы и так называемой внезапной смертью, которую принято считать проявлением острой сердечно-сосудистой патологии. На примере США известно, что более половины внезапно умерших не обладали анамнезом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому целесообразна практически поголовная профилактика. Доказано, что уже 1 прием рыбы в неделю более чем в 2 раза снижает частоту внезапной смерти. Рыба не может быть заменена мясом, овощами, фруктами, жирами и даже бета-каротином. Вероятное влияние рыбы в диете - профилактика желудочковых аритмий, гипоксии миокарда, балансировка электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия.

Сливочное масло желательно уменьшить и заменить его на растительное, из которого лучшее – кукурузное, оливковое, нерафинированное подсолнечное.

Овощи традиционно рекомендуют во всех диетах увеличить. В нашем рационе рекомендуется капуста во всех видах, морковь, помидоры, огурцы.

Фрукты обычно занимают недостаточное место в структуре питания россиян, в отличие от других стран. Особенно не хватает таких фруктов, как бананы, киви, дающие ценные микроэлементы и, прежде всего калий, а также источники витаминов – смородина, яблоки, в том числе кислые (запеченные).

Из других продуктов питания важны орехи. Мед лучше употреблять вместе с перетертым целиком с кожурой лимоном; Не менее 1 раза в неделю желательно включать в рацион морские водоросли типа морской капусты (лучше в брикете, а не консервированные).

Напитки: чай обычно используется в избытке, между тем шиповниковый и другие травяные чаи дают не меньший подъем сил и не обладают последействием, характерным для кофеин-содержащих продуктов, особенно для кофе, которые во многих рекомендациях стараются снизить до нуля.

Соки: томатный, сливовый, манго, кокосовый (последний несмотря на непривычный вкус очень полезен). Яблочный сок рекомендуется только свежеприготовленный, с использованием соковыжималки.

Особенно ценные продукты, которые присутствуют практически во всех диетах: мед, орехи, инжир, финики, бананы, груши, хорош также плод и сок манго. Особенно рекомендуется зелень (петрушка, кинза, реже укроп, сельдерей), которые следует применять как можно чаще.

В большинстве рекомендаций настаивают на полном прекращении приема алкоголя и курения, выполнение чего резко увеличивает эффективность всех методик, как диет, так и иных типов воздействий.

Специальные диеты назначаются врачами-специалистами для специальных целей.

ГОЛОДАНИЕ И ГОЛОДНЫЕ ДИЕТЫ КАК СПЕЦИАЛЬНЫЙ БИОАКТИВИРУЮЩИЙ МЕТОД

Отдельным подходом является использование дозированного периодического голодания как специального мощного лечебно-оздоровительного, профилактического, биостимулирующего, омолаживающего, очищающего и продлевающего жизнь метода.

Механизмы и эффекты голодных диет:

- увеличивается весь период развития (и роста) за счет влияния на центры регуляции (вегетативный мозг, серотонин-эргические нейроны);
- стимулируются все механизмы катаболизма (усиливается очистка клеток);
- активируется выход СТГ;
- наблюдается эффект биостимуляции;
- повышается к.п.д. пищи;
- снижается нагрузка на желудочно-кишечный тракт;
- снижается температура тела.

Принципы применения диет:

- периодичность, достаточная длительность и применение всю жизнь (1 раз в неделю, неделю в месяц, месяц в год);
- 26-43-х часовое еженедельное (сухое) голодание;
- важнейшее значение – психическая установка и эмоциональная приятность;

• обязательная физическая активность в этот период;

• если не "сухой" голод, то использование чистой воды, с лимоном;

• при длительном голодании обязательны ежедневные клизмы;

• выход из голодания равен по длительности самому голоданию;

• сочетание с диетами, методами "очистки" организма, физическими упражнениями, гидропроцедурами и закаливанием, психотерапией.

Голодание является одним из методов, для которых доказана возможность существенного продления жизни млекопитающих (например, опыты Мак-Кея на крысах и затем на мышах и других млекопитающих). Для человека также весьма полезным может быть использование голодных диет, что широко и неоднократно рекомендуется специалистами.

Основой действия голодных диет является дозированный стресс, приводящий к активированию всех систем, в том числе к усилению обмена веществ. При этом происходит расщепление "шлаков", активирование клеточного обмена, стимуляция функций физиологических систем, в том числе показано стимулирование выброса гормона роста – СТГ, что, в целом, оказывает четкое омолаживающее действие.

Дозированные голодные диеты в настоящее время являются одним из наиболее эффективных средств профилактики старения, продления жизни и омоложения, в то же время, обладая свойствами биологической активации на всех уровнях: молекулярном, клеточном, органном, а также в целом повышают физическую активность, интеллектуальные способности и общее самочувствие.

Трудностями здесь являются чисто психические факторы: чувство голода и чувство слабости. Для их преодоления рекомендуют:

• если это не полностью голодная диета, то использовать исключение углеводов и жиров, но полноценное белковое питание (обычно около 20-30 г. белка в виде легко усвояемых аминокислотных и белковых смесей из сои, молока или морских продуктов);

• чаще, но понемногу пить в период голодания, лучше воду с добавлением лимонного сока или лимонной кислоты;

• принимать комплексные витаминно-микроэлементные препараты, снимающие недостаточность витаминов и чувство слабости;

• использовать специальные препараты, дающие механическое чувство насыщения (микроцеллюлозы);

• принимать мочегонные и слабительные средства.

Нами рекомендуется на первых порах использовать 26-часовое голодание.

Другое, более жесткое, но существенно более эффективное 43-х часовое голодание известно с древних времени. Оно широко используется на практике. Подходят к нему в течение года, постепенно увеличивая срок голодания, хотя многие могут достичь этого срока сразу.

Наиболее удобный день для начала голодания – суббота, однако, вполне допустим индивидуальный подбор дня и начальных сроков голодания. После легкого вегетарианского ужина в 17 часов в пятницу не пьют и не едят всю субботу и до 12 часов дня воскресенья, когда съедают легкий вегетарианский завтрак (морковь, свекла) и затем переходят через 2-3 часа на обычный рацион. Ре-

комендуется совмещать голодание с душем, баней, легкими физическими упражнениями и занятием психофизическими техниками - "отдыхом души".

Другие, более жесткие курсы голодания, можно проводить только под наблюдением врача и после длительных специальных тренировок. Как правило, они предназначены для совершенно иных целей и не безопасны. Вес входит как один из параметров в оценку биологического возраста (БВ), а ожирение не только способствует заболеваниям, которые увеличивают патологический возраст (ПВ), но и само по себе существенное превышение веса над оптимумом снижает длительность жизни по различным оценкам на 4-8 лет.

В первом приближении оптимальным можно считать в любом возрасте вес, рассчитываемый по формуле: рост в см минус сто. На Западе часто отнимают от полученной цифры еще 3-4 кг. Учитывают также гипер- или астеническую конституцию, корректируя полученный для нормостеников оптимальный вес соответственно на 2-3 кг. в сторону увеличения или уменьшения. Можно также использовать отношение массы тела к квадрату роста, что во многих случаях дает более стандартизуемые оценки.

Отметим, что последние исследования показали, что зачастую при длительном даже небольшом ожирении имеет место резкое изменение жирового обмена и состояния подкожной жировой клетчатки, поэтому очень трудно во многих случаях сбросить вес на голодных диетах, а особенно удержать затем низкий вес без специальных препаратов. Поэтому в настоящее время разработан широкий круг специальных диетических и вспомогательных препаратов для этих целей. Все они максимально эффективны только при одновременном применении усиленной физической нагрузки, массажа, гидротерапии и психической установки на то, что "нужно начать жить по-другому" (часто дополняемой специальным психоаутотренингом в той или иной форме, индивидуально или в коллективе).

Следует заметить, что ни одна диета не рассчитана на всех без исключения. Существуют различные в отношении питания типы людей, отличающихся возможностями усвоения тех или иных компонентов пищи, например, далеко не все хорошо усваивают соевый белок, в то время как очень многие диеты базируются на сое. Недавно появилась новая эффективная диета ГУО, в основе которой лежит белок грибов и морских продуктов. Для кого-то она может быть оптимальной, но все равно многие вынуждены будут подбирать себе диету индивидуально. Рекомендация здесь одна – необходимо пробовать различные диеты последовательно. Если диета не подходит, т.е. не дает описываемых автором диеты вкусовых и физиологических эффектов, то необходимо переходить к следующей. Если ни одна из официально рекомендуемых диет не подходит, надо самостоятельно подобрать подходящую индивидуальную диету. Эффективным вспомогательным средством в этой ситуации является разработанная в НГЦ вышеупомянутая СППР "Геропротекторное питание".

Общие принципы, положенные в основу диет, снижающих вес: снижение калорийности при достаточном количестве белка и витаминов, подавление чувства голода, достаточное насыщение неперевариваемой клетчаткой для полноценной работы кишечника, часто рекомендуются клизмы, сборы трав, включая

мочегонные, желчегонные и стимулирующие желудочно-кишечный тракт. Из таких сборов наиболее эффективен, видимо, Herbalslimformula (SLM), а также отечественный комплексный препарат, выпускаемый в Санкт-Петербурге, включающий к тому же женьшень для поднятия общего тонуса.

Рекомендуют также использовать диету "Кэмбридж" и диету "ГУО". Высоко ценные пищевые продукты "КЭМБРИДЖ" были разработаны в связи с программой полета на Луну в Кэмбриджском университете и лишь недавно стали доступны обычным потребителям благодаря основателю клубов здоровья США миллиардеру Д. Фрезеру.

Это единственная в мире низкокалорийная диета, полностью сбалансированная по содержанию всех компонентов (белки, жиры, углеводы, витамины, микроэлементы), абсолютно безопасная для применения и не нуждающаяся в дополнительных приемах обычной пищи. Диета апробирована во многих странах мира на более чем 20 млн. человек, рекомендована Национальной Академией США и Институтом питания РАМН России и представлена разнообразными продуктами (коктейли, супы, каши, пудинги, шоколадные батончики), сохраняющими вкус, консистенцию и запах обычной пищи, обеспечивая полностью дневной рацион.

Диета предназначена как для снижения, так и для повышения веса, а также для очистки организма и восстановления нормального пищевого баланса в организме. Она является незаменимым средством в программах общего оздоровления, восстановления после заболеваний, а также лечебным, профилактическим и диетическим средством при многих заболеваниях: желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердца, болезней обмена, аллергических заболеваний и др.

Используют достаточно широко некоторые специальные лечебные препараты и биодобавки к пище – "Нутримакс", "Нутриплюс", препараты, содержащие бромелайн – фермент, содержащийся в ананасах; препараты из группы термоджетиков, препараты, снижающие аппетит и коррегирующие витаминно-солевую недостаточность и др.

ОЧИСТКА ОРГАНИЗМА КАК НАПРАВЛЕНИЕ БИОАКТИВАЦИИ И ГЕРОПРОФИЛАКТИКИ

Пристальное внимание, уделяемое в последние годы очистке организма, связано с представлениями о фундаментальном механизме старения как "загрязнения" организма – снижении проточности сложных систем, открытых внешним воздействиям. Хотя нет данных, указывающих на продление жизни в результате таких воздействий, они весьма популярны в виду их общестимулирующего действия, в особенности в условиях ухудшения местной экологической ситуации.

Механизм:

- снижается темп и выраженность "загрязнения" организма;
- за счет этого повышается эффективность работы всех клеток, органов.

Принципы применения:

- активация собственных механизмов очистки:
- использование желчегонных, мочегонных, стимулирующих желудок и кишечник средств;
- стимуляция клеточного метаболизма (витамины, гормоны);

• использование внешних искусственных средств (энтеросорбция, диеты с пектинами);

• профилактика загрязнения - фильтры воды и экологически чистые продукты;

• в широком смысле предполагает также лечение подвывихов позвоночника, устранение психических блоков, застаревших привычек, установок и т.п.;

• использование методов стимуляции клеточного роста ведет к снижению загрязнения за счет активации внутриклеточных механизмов самообновления и "разбавления";

• сочетание с диетами, голоданием, физическими упражнениями, гидропроцедурами и закаливанием, психотерапией.

Наиболее мощными средствами очистки являются методы голодания, описанные выше, активирующие все физиологические процессы органов и клеток. Стимулируются функции органов выведения токсинов, повышается уровень обмена веществ, все процессы, направленные на выведение "шлаков" из тканей.

В этом же направлении действуют и мануальная терапия, массаж, кислородные ванны, лазерная стимуляция и многие другие методы, повышающие обмен веществ, капиллярный кровоток и лимфоток.

Используются также специальные медикаментозные средства, прежде всего энтеросорбенты, в том числе разработанные и запатентованные нами оригинальные сорбенты с биостимулирующими добавками. Эти препараты сорбируют на себя и выводят из организма токсины, как попадающие с пищей, так и находящиеся в жидких средах организма и в тканях.

В отличие от гемосорбции – метода очистки крови, энтеросорбенты достаточно безопасны, действуют мягко и могут применяться длительно. Это одни из немногих средств, для которых показана возможность применения их в качестве геропротекторов, т.е. веществ, увеличивающих продолжительность жизни. В качестве энтеросорбентов можно использовать курсами по 1-2 недели ежеквартально: активированный уголь; энтеросгель – новый силикагель, обладающий мощными антитоксическими свойствами; полифепан – энтеросорбент из естественных продуктов и т.п.

В качестве негативных побочных эффектов действия энтеросорбентов следует упомянуть возможность выведения ими из организма вместе со "шлаками" и некоторых полезных веществ, например, витаминов. Поэтому желательно параллельно в период принятия энтеросорбентов включать в рацион препараты, содержащие поливитамины и микроэлементы, а еще лучше применять их под контролем врача.

Весь комплекс мануальной терапии, специального массажа, разработанного комплекса физических упражнений с использованием психотехник, аппаратов для стимулирования функций тканей и клеток, гальваноакупунктуры и специальной гальванобиоэнергоактивации, наборы трав, витамино-микроэлементные комплексы, новые фармакологические препараты – сжигатели жира и специальные диеты помимо других полезных эффектов стимулируют "проток" вещества и энергии через организм, "промывку" и удаление "шлаков".

ЭЛЕКТРОАКТИВИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ: ОЧИСТКА И БИОАКТИВАЦИЯ ВОДЫ

К настоящему времени наиболее распространена "свободнорадикальная" теория старения, указывающая на механизм повреждений макромолекул и клеток свободными радикалами как на основу процессов старения.

Два других известных проявления старения – снижение энергообеспечения тканей и тканевой ацидоз, также отражают глубокие изменения в процессах клеточного обмена веществ с изменением отношений окисленных и восстановленных форм различных биологических макромолекул (изменение окислительно-восстановительного потенциала организма – ОВП).

Поэтому оказались высоко эффективны в эксперименте и клинике как геропротекторы многие антиоксиданты, проявляющие также, на основе того же самого механизма, свойства антиканцерогенов, радиопротекторов и вообще биостимулирующих веществ. До последнего времени, однако, было затруднительно использовать практически антиоксиданты для коррекции ОВП, так как расчетные требуемые количества препарата, который должен поступать длительно в организм, оказываются слишком велики. Однако, в настоящее время ситуация принципиальным образом меняется в связи с разработкой новых способов получения веществ с требуемыми показателями ОВП, совершенно безвредных для организма, на основе обычной воды. Это – так называемые электрохимически активированные системы (ЭХАС).

В соответствии с современными патофизиологическими представлениями, окислительно-восстановительный гомеостаз организма является главным в антиоксидантной защите – одной из главных систем защиты организма от патогенных воздействий внешней среды, в частности, от лучевых повреждений, канцерогенов и интоксикации. Фоновый ОВП тканей очень сильно влияет на скорость восстановительных процессов в ходе самых разнообразных патологий.

В качестве другого важного показателя гомеостаза и его нарушений следует упомянуть pH, также тесно связанный с ОВП. Развитие тканевого ацидоза является параллельным патогенетическим фактором разнообразных патологических процессов. Так как процессы окисления-восстановления являются главными поставщиками энергии в организме и участвуют практически во всех метаболических цепях, важность обеспечения адекватного ОВП для организма трудно переоценить, а его изменения в ходе различных патологических процессов немедленно сказываются на состоянии всех фундаментальных систем организма.

Метод ЭХАС позволяет вводить в организм стандартизированную по показателям ОВП и pH воду, обогащенную за счет электрохимической обработки OH- или H+ группами и с регулируемым ОВП.

Одновременно в ходе обработки вода приобретает ряд ценных свойств – обеззараживается, дегазируется от хлора, детоксицируется за счет окисления-восстановления токсических соединений и освобождается, путем перевода в нерастворимый осадок, от солей тяжелых металлов.

Известны три основных действующих фактора для ЭХАС:

- образование устойчивых химических соединений (кислот в анолите и щелочей в католите), изменяющих pH жидкости, чему вначале и уделяли главное внимание многие исследователи;

• формирование неустойчивых (метастабильных) суперактивных соединений (высоко окисленные формы ионов и молекул, свободные радикалы), что оказывает физико-химическое и тренирующее действие на системы защиты организма, а также изменяет ОВП;

• возникновение метастабильных структурных аномалий воды под действием электростатического поля высокой напряженности у электродов (до 10 млн. вольт на см), что не влияет на pH и ОВП, но выражено изменяет биофизические свойства растворенных молекул и условия активации веществ в ходе ферментных реакций, изменяет реакции на границе пленок и клеточных мембран.

С точки зрения изученных биологических эффектов показано, что ЭХАС обладают стимулирующими свойствами в отношении регенерации тканей, повышает устойчивость тканей и организма в целом к действию перекисных радикалов, повышает радиорезистентность (стабилизирует "перекисный гомеостаз"), создает предпосылки к накоплению эндогенных антиоксидантных соединений, что позволяет его использовать для стимуляции процессов заживления, детоксикации, повышения радиорезистентности, снятия тканевого ацидоза при самых разнообразных патологиях.

Использование ЭХАС для коррекции ОВП организма позволяет постоянно поддерживать его энергостатус на высоком уровне и противостоять самым различным внешним повреждающим воздействиям.

ЧТО МОЖЕТ И ЧЕГО НЕ МОЖЕТ ФИЗКУЛЬТУРА

Несмотря на большую популярность для противодействия старению различных физических упражнений и спортивных систем, к настоящему времени доказано, что эффективны только специально подобранные упражнения, не обязательно длительные и напряженные, но обязательно совмещенные со специальной диетой и, особенно, психотехническими приемами.

Не вполне оправдали себя применяемые изолированно "бег от инфаркта", упражнения по Амосову и многие иные техники, делающие упор исключительно на физические упражнения. Причина таких неудач – в отсутствии комплексного подхода к влиянию на процесс старения.

В принципе, физические упражнения совершенно необходимы для нормального самочувствия человека, поэтому на Западе они составляют главную основу "Индустрии здоровья" и действительно выполняют свою задачу – "прибавить жизнь к годам". Фактически, однако, речь идет о влиянии на физиологический возраст (ФВ).

Общие принципы использования физических упражнений в целях биоактивации и продления жизни:

• длительность, постоянство в течение всей жизни;

• психо-эмоциональная установка (упражнения должны быть "в радость");

• достаточная напряженность упражнений;

• разносторонность (лучше – гребля, велотренажеры);

• сочетание с массажем и коррекцией позвоночника (нормализация вегетативной афферентации-эфферентации);

• обязательно сочетание с гидропроцедурами (гидромассаж оптимален - души, ванны с гидромассажем);

• часто сочетание с тепловыми процедурами (закаливание);

• акцент внимания на мышцы и процесс упражнений – главный действующий элемент в "Зарядке Гермеса";

• сочетание с голоданием, методами "очистки" организма.

Здесь следует дать общие рекомендации в использовании, прежде всего, тренажеров типа "гребли" и, в меньшей мере, велотренажеров. Их нужно использовать современному цивилизованному человеку не менее 3-4-х раз в неделю, то есть, желательно иметь такие тренажеры дома. Полный комплекс тренажерного активирования, вместе с массажем, гидротерапией и солярием любой цивилизованный человек на Западе получает регулярно с малых лет еженедельно в широко распространенных оздоровительных центрах.

Из глубокой древности до нас дошел специальный курс физической и психофизиологической подготовки древнеегипетских жрецов – комплекс легендарного жреца Гермеса Трижды Величайшего. Он, в адаптированном для современности виде, может занимать немного времени и состоит из специальных упражнений, основанных на чередовании поз напряжения и расслабления, в комплексе с контрастным душем, особыми психофизическими установками сознания во время комплекса и иными рекомендациями (диеты, стиль жизни и др.).

Оптимальный возраст выполнения упражнений – 23-70 лет. В модификации В.А. Иванченко комплекс Гермеса для современного человека состоит из 4-х этапов.

НОРМАЛИЗАЦИЯ БИОРИТМОВ ОРИГИНАЛЬНЫМ МЕТОДОМ ГАЛЬВАНОЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРЫ

В последние годы широкое распространение получили различные методы воздействия на организм слабыми токами с использованием специальных чувствительных точек кожи – методы электроакупунктуры.

Акупунктурные методы диагностики и лечения являются едва ли не единственными из группы традиционных методов лечения, дошедших к нам в достаточно полном виде из глубокой древности и применяемых в достаточно большом объеме современной медициной. В этой области разработаны как понятийный научный и врачебный аппарат, так и стандартизированные приборные средства. Имеющиеся научные публикации, включая медицинские монографии и специализированные международные научные журналы позволяют содержательно интерпретировать получаемую информацию с проекцией на обычное врачебное мышление и конкретные физиологические процессы.

Осмысление получаемых результатов применения электроакупунктуры наиболее перспективно с привлечением новейших кибернетических представлений о процессах интегральной регуляции организма. С этой точки зрения системы "китайских меридианов" предстают как интегральные показатели состояния различных систем организма или как оценка общего состояния организма с "различных сторон". Это позволяет параллельно использовать

язык акупунктуры и обычной врачебной практики, добиваясь адекватной оценки и понимания если не в каждом, то во многих случаях.

Существенным недостатком методов электроакупунктуры является использование высоких показателей внешних токов в связи с высоким сопротивлением тканей организма электрическому току, что далеко не безразлично для организма и вносит значимые изменения в "биоэнергокартину", которую эти методы должны отслеживать и корректировать.

Данного недостатка лишен новый метод – гальваноэлектроакупунктуры, основанный на использовании физиологических значений токов, которые генерируются самим организмом при контакте с электродами-донорами и электродами-акцепторами электронов. Замеряемые во внешней цепи серийным микроамперметром токи составляют (при диагностике с точек акупунктуры) порядка 2-20 мкА и адекватно отражают состояние точек акупунктуры. Разработаны методы использования данного подхода с диагностической и лечебной целью, имеется докторская диссертация, монографии и методические рекомендации Минздрава РФ. Выпускаются серийные приборы, позволяющие проводить стандартизированные исследования, разработаны таблицы для оценки результатов, имеются физические и физиологические представления об используемых процессах.

Показана высокая чувствительность метода для исследования физиологических процессов в организме. Так, например, отмечены выраженные различия в кинетике и величине сигнала с точек акупунктуры и рефлексогенных зон у здоровых курящих и некурящих лиц, у больных стенокардией при даче стандартной дозы нитроглицерина или при глубоком вдохе, отражающие скорость и степень "биоэнергореакции" сердечно-сосудистой системы.

Метод был апробирован в ряде клиник различных республик СССР и показал высокую эффективность при ряде заболеваний. Так, были получены уникальные данные по лечению ожоговых больных, у которых гальваностимуляция области ожога позволяла добиться не только быстрого обезболивания и стопроцентной приживляемости пересаживаемых лоскутов, но и снимать ожоговый шок без дополнительных медикаментов (при определенных режимах наложения электродов под контролем аппарата "ВИТА"), стимулировать регенерацию ран, предупреждать постожоговые осложнения, в частности, предупреждать и лечить парезы кишечника у детей при ожогах 40-70% поверхности кожи. Хорошие эффекты были получены при рассасывании постожоговых келлоидных рубцов, лечении пневмоний с применением биоэлектрофореза и без инъекций антибиотиков, при желчекаменной болезни, для стимуляции иммунитета, стимуляции выведений токсинов и радиоактивных веществ из организма и в ряде других случаев.

При исследовании общих режимов биоэнергостимуляции в пожилом возрасте отмечалось быстрое повышение общей физической активности, улучшение настроения, чувство "прилива сил", нормализовались нервно-вегетативные расстройства, и отмечалась в течение нескольких недель положительная динамика ряда хронических заболеваний, которые всегда имеют место у лиц пожилого возраста.

Преимуществами данного направления являются:

- отсутствие внешних традиционных источников тока, электробезопасность,
- абсолютная возрастная и нозологическая переносимость,
- простота применения, возможность самостоятельного применения по разработанным атласам биоэнергокоррекции,
- возможность проведения биофореза лекарственных веществ,
- воздействующий фактор является информационно-энергетическим, соответствующим биофизическим характеристикам организма,
- минимальные противопоказания (в общем случае опухоли),
- экономичность и возможность бытового использования.

В нашем Курсе биостимуляции метод гальвано-электро-акупунктуры применяется как для лечебных, так и для профилактических и биостимулирующих целей. Конкретные методики использования ЭАП выбираются врачом рефлексотерапевтом. Подробно методы гальвноЭАП описаны в монографиях д.м.н. В.Г. Макаца.

БИОИММУНОКОРРЕКТОРЫ

Современным направлением биостимуляции в самых разнообразных программах является использование различных биоиммунокорректоров.

Механизмы действия биоиммунокорректоров:

- увеличивают клеточное самообновление, регенерацию;
- снижают тем самым загрязнение по механизму "разбавления" и биостимуляции внутриклеточного самообновления;
- снижают генерацию разнообразия – главный механизм старения и повышают действие сил "отбора" за счет снижения времени жизни клеток и повышения иммунных механизмов охраны "своего" и выбраковки "чужого";
- истинно омолаживают ткани, снижая "клеточный возраст";
- гармонизируют регуляторные влияния, так как образуют единую нейро-эндокринно-регуляторную систему.

Принципы применения:

- применение длительное, циклическое;
- применение Т-лимфоидных и тимических препаратов;
- применение избирательных препаратов, влияющих на клеточное самообновление, ауторегенерацию;
- индивидуальный подбор доз, времени, циклов и т.п.;
- контролируемость применения по состоянию иммунной системы и параметрам биовозраста и клеточного самообновления;
- применение фармакоиммунокорректоров самой разной природы;
- сочетание с диетами, голоданием, физическими упражнениями, гидропроцедурами и закаливанием, психотерапией.

КОМПЛЕКСНЫЕ СХЕМЫ БИОСТИМУЛЯЦИИ И ГЕРОПРОФИЛАКТИКИ

Приведем ниже пример возможной минимальной комплексной гериатрической схемы биостимуляции и геропрофилактики.

Для клиента проводится комплексная диагностика:

1. Диагностика биовозраста, патологического возраста, функционального возраста, консультация гериатра, эндокринолога, гинеколога.

2. "Амсат" и/или диагностика по Фолю, ЭКГ, УЗИ, велоэргометрия, психотесты.

3. Биохимия мочи, pH и ОВП мочи, формула крови.

4. Желательно иммунограмма и эндокринный статус крови по показаниям для специальных курсов.

6. Специальные пробы: тест по Шахбазову; оценка оксидативного стресса.

Осуществляется комплексное воздействие:

1. Диеты и голодные дни
2. ЭХАС-очистка воды
3. МКЦ для общей очистки
4. Гериатрик-фарматон
5. Центрофеноксин
6. Мелатонин – курсы
7. Пирацетам + холин или Депренил + фенилаланин или Гингко билоба
8. Кавинтон+Танакан или Трекрезан+ Иммунал
9. Дигидроэпиандростерон при снижении его в крови
10. ГальваноЭАП как метод биокоррекции, биостимуляции и лечебного воздействия.
11. Коррекция функционального возраста: тренажеры + гидромассаж + электромассаж + психокоррекция.
12. Коррекция внешнего вида: консультации косметолога и гериатра.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СРЕДСТВ

Комплексность воздействий – системный подход, разрабатываемый в НГЦ, является основой понимания как диагностики особенностей старения у конкретного человека, так и основой стратегии индивидуального подбора высоко эффективных средств и способов воздействия на старение.

Диеты и голодные дни – голодные диеты, фактически, наиболее эффективное до настоящее время средство продления жизни животных в эксперименте (до 2-х раз). Издавна применяются у человека (посты и пр.).

Сейчас активно внедряются для человека (низкоэнергетические диеты Валфорда – широко пропагандируемая в США диета). В связи с диспропорциями питания современного человека (низкая энергопотребность при высокой потребности в витаминах, микроэлементах и т.п.) без биодобавок невозможно в настоящее время сбалансировать диету, поэтому обычно применяются БАД и фито-микроэлементные или витаминные комплексы.

Голодание также одно из самых мощных средств активации очистки организма на всех уровнях – от клеток до органов, способствует биоактивации по нейроэндокринным механизмам (мягкий физиологический стресс, способствующий тренировке систем адаптации), стимулирует выработку гормона роста и пр. В НГЦ используется разработанная компьютерная про-

грамма для подбора индивидуального диетического питания и общие рекомендации по питанию и способам частичного периодического кратковременного голодания, которые можно проводить достаточно широко и безопасно, длительно и без специального наблюдения врача.

ЭХАС – электрохимические средства очистки и активации воды позволяют получать очищенную воду и биоактивировать ее – нормализовать показатели pH, окислительно-восстановительного потенциала (ОВП), влиять на структуру воды (делать ее "гомогенной", более физиологичной). Изменяя ОВП, можно влиять на антиоксидантные системы защиты организма, которым отводят ведущее место в молекулярном старении в настоящее

Таблица Калорийности и Питательной ценности продуктов

Для того, чтобы значительно продлить жизнь нам необходимо существенно снизить калорийность своего рациона и белка в нём. Надеюсь, данная таблица поможет в этом. Также, постарайтесь выработать привычку всегда изучать информацию о питательной ценности покупаемых Вами продуктов. Такая информация должна присутствовать на упаковке.

Если какая-либо из ячеек напротив наименования продукта пуста, то это значит, что данных веществ в данном продукте нет или почти нет.

Мясо, яйцо				
продукты	пищевая ценность			
	белки	жиры	углеводы	ккал
баранина	20,8	9,0		167
говядина	20,2	7,0		150
индейка	21,5	12,0	0,8	197,0
свинина	14,3	33,3		357,0
кролик	21,1	11,0	1-4,2	183,0
колбаса	10-20	11-35	0,7	170-420
курятина	18,2	18,8		241,0
мозг	11,7	8,6		124,0
печень	17,9	3,7		105,0
почки	15,2	2,8		86,0
утка	15,8	24,2		287,0
язык	16,0	12,1		173,0
яйцо	12,7	11,5	0,7	157,0
Рыба				
продукты	пищевая ценность			
	белки	жиры	углеводы	ккал
горбуша	21,0	7,0		147,0
кальмары	18,0	4,2		110,0
камбала	15,7	3,0		90,0
креветки	18,9	2,2		95,0
окунь	18,2	3,3		220,0

печень трески	4,2	65,7	12,0	613,0
селёдка	17,0	8,5		145,0
скумбрия	18,0	13,2		191,0
треска	16,0	0,6		60,0
хек	16,6	2,2		86,0
Молочные продукты				
продукты	пищевая ценность			
	белки	жиры	углеводы	ккал
кефир	2,8	0,1	308,0	30,0
молоко	3,0	2,5	4,7	52,0
сливки	2,8	20,0	3,7	206,0
сыр	17,9	30,5		377,0
творог нежирный	20,0	0,6	108,0	88,0
Крупы и хлеб				
продукты	пищевая ценность			
	белки	жиры	углеводы	ккал
греча	18,0	3,3	62,1	335,0
маннка	12,6	1,0	67,7	328,0
овсянка	10,3	6,2	50,1	305,0
перловка	11,0	1,1	66,5	320,0
пшёнка	9,3	3,3	66,5	348,0
рис	11,5	2,6	56,1	283,0
хлеб белый	7,9	1	51,9	236
хлеб чёрный	6,8	1	40,7	207,0
хлеб ржаной	6,5	1	40	190
Овощи и травы				
продукты	пищевая ценность			
	белки	жиры	углеводы	ккал
масло растительное		99,9		899,0
горох	3	0,1	8,5	60,0
свежие грибы	1,7-4,3	0,4-107	0,1-1,5	9-23
капуста	1,8	0,4	4,7	27,0
картофель	2,0	0,4	16,3	80,0
лук зелёный	1,3		3,5	19,0
морква	1,3	0,1	7,2	34,0
перец сладкий	1,3		5,3	27,0
петрушка	3,7	0,4	8,0	49,0
редис	1,2	0,1	3,8	21,0
салат	1,5	0,1	4,2	17,0
свекла	1,5	0,1	9,1	42,0
томаты	1,1	0,2	3,8	23,0
тыква	1,0	0,1	4,2	25,0
укроп	2,0	0,5	4,1	31,0
фасоль	3,0	0,3	3,0	31,0
шпинат	2,9	0,3	2,0	22,0
щавель	1,5		3,0	19,0

Мёд, фрукты, ягоды				
продукты	пищевая ценность			
	белки	жиры	углеводы	ккал
мёд	0,8		80,3	320,0
абрикосы	0,9	0,1	9,0	41,0
айва	0,6	0,5	7,9	40,0
апельсины	0,9	0,2	8,1	40,0
виноград	0,6	0,2	15,0	65,0
вишня	0,8	0,5	10,3	52,0
груша	0,4	0,3	9,0	42,0
клубника	1,8		8,1	41
клюква	0,5		6,3	34,0
крыжовник	0,7		3,8	26,0
лимоны	0,9		9,1	43,0
персики	0,9		3,0	33,0
рябина	1,4		8,6	46,0
сливы	0,8		9,6	43,0
смородина	0,3		7,3	38,0
черешня	1,1		10,6	50,0
черника	1,1		8,0	44,0
чернослив	2,3		58,4	242,0
шиповник	1,6		10,0	51,0
яблоки	0,4		9,0	45,0
облепиха	0,9		5,0	52,0

ТЕСТЫ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ

для квалификационного экзамена по общей врачебной практике (семейной медицине)

Контрольные задачи по геронтологии и гериатрии составлены для проверки знаний и умений врачей общей практики (семейных врачей)

1. Назначение какого препарата наиболее целесообразно для лечения артериальной гипертонии (АД 190/10 мм рт.ст., ЧСС 60 в мин.) у 73-летнего больного с сопутствующим сахарным диабетом и подагрой?

А. Клофелин
Б. Коринфар
В. Гипотиазид
Г. Триампур
Д. Анаприлин

2. 70-летний мужчина в течение года жалуется на головокружение, обмороки, пошатывания при ходьбе. Дважды наблюдались приступы

мерцания предсердий. ЧСС 54 в мин., АД 160/75 мм рт.ст. Какие исследования могут быть использованы для уточнения диагноза?

А. Пробы с атропином и изопротеренолом

Б. Проба с калия хлоридом

В. Проба с физической нагрузкой

Г. Суточный мониторинг ЭКГ

Д. Электрофизиологическое исследование

3. Процесс старения проявляется изменениями обмена веществ, структуры и функций различных органов и систем организма. Укажите, какие из нижеперечисленных изменений деятельности функциональных систем наблюдаются при старении.

А. Происходит резкое снижение основного обмена

Б. Значительное уменьшение содержания воды внутри клеток

В. Уменьшение максимальной емкости легких

Г. Уменьшение величины почечного кровотока

Д. Снижение скорости кровотока

4. Какие изменения функционирования различных органов и систем, вызванные высоким уровнем двигательной активности стареющего человека, препятствуют процессам преждевременного старения организма?

А. Улучшение функционирования центральной нервной системы и повышение устойчивости организма к стрессовым ситуациям

Б. Улучшение функционирования сердечно-сосудистой системы

В. Замедление темпа снижения мышечной работоспособности

Г. Снижение интенсивности окислительно-восстановительных реакций

Д. Повышение иммунологической реактивности

5. У 72-летней женщины с нарастающей общей слабостью выявлена анемия (гемоглобин крови 100 г/л). Гематокритное число 28%, ретикулоциты 50%, лейкоциты 7,3х109/л, нейтрофилы 65%, тромбоциты 210х109/л. Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах 34%, среднее содержание гемоглобина в эритроците 30 пг/эритроцит. Средний объем эритроцита увеличен до 104 мкм. Укажите наиболее вероятный диагноз.

А. Острый лейкоз

Б. Апластическая анемия

В. Аутоиммунная гемолитическая анемия

Г. Железодефицитная анемия

Д. Сидеробластная анемия

ОТВЕТЫ

1. ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ – **Б**

Блокаторы кальциевых каналов являются препаратом выбора при лечении артериальной гипертонии с учетом их антиангинального эффекта, способности уменьшить после- и преднагрузку (полный эффект у больных с сопутствующей застойной сердечной недостаточностью) и отсутствия нежелательного влияния на обмен веществ.

Применения клофелина для постоянной терапии артериальной гипертонии следует избегать, так как этот препарат приводит к резким перепадам артериального давления, к нему быстро развивается толерантность, что требует увеличения доз, а быстрая отмена невозможна из-за опасности развития синдрома отмены. Кроме того, клофелин, так же как и анаприлин, уменьшает частоту сердечных сокращений, что нежелательно для больных пожилого возраста, имеющих исходно тенденцию к брадикардии за счет увеличения тонуса вагуса и снижения чувствительности к симпатическим влияниям. Наличие у больных сахарного диабета и подагры ограничивает применение тиазидных препаратов (гипотиазида, триампура) и бета-блокаторов.

2. ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ – **А, Г, Д**

Сочетание синусовой брадикардии с пароксизмами мерцания предсердий и признаками преходящей ишемии головного мозга характерно для синдрома слабости синусового узла. Наиболее информативным методом диагностики этого состояния является электрофизиологическое исследование, позволяющее выявить увеличение корригированного времени восстановления функции синусового узла и синусо-предсердного проведения. Эпизоды асистолии при синдроме слабости синусового узла могут быть зарегистрированы при суточном мониторировании ЭКГ.

Определенное диагностическое значение имеют пробы с атропином (1-2 мг внутривенно) и изопротеренолом (1-2 мг внутривенно). При введении этих препаратов у больных синдромом слабости синусового узла частота сердечных сокращений не превышает 90 в мин.

3. ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ – **В, Г, Д**

Несмотря на существенные изменения в разных звеньях обмена и функций организма при старении, ряд гомеостатических величин (уровень сахара в крови, кислотно-основное состояние, онкотическое давление, внутриглазное давление, содержание воды в клетке, мембранный потенциал многих клеток и др.) резко не изменяется, хотя они и легче нарушаются в старости. Это сохранение гомеостаза при существенных возрастных изменениях организма связано с мобилизацией приспособительных механизмов на основе процессов саморегуляции живых систем.

4. ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ – **А, Б, В, Д**

Каждое движение – не только результат нервных импульсов из центральной нервной системы, но и причина возникновения множества сигналов, идущих от двигательного аппарата в различные органы и функциональные системы. При этом стимулируется их работа, ускоряются обменные процессы, способствуя обновлению деятельных тканей и повышая функциональные возможности организма стареющего человека.

5. ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ – **Д**

У больной увеличен объем эритроцитов и уменьшено число ретикулоцитов. Железодефицитная анемия сопровождается микроцитозом, а аутоиммунная гемолитическая анемия – ретикулоцитозом. Наличие апластической анемии и острого лейкоза маловероятно, учитывая нормальное число лейкоцитов и тромбоцитов. Таким образом, наиболее вероятен диагноз сидеробластной анемии. Картина периферической крови у больных с сидеробластной анемией отличается разнообразием морфологии эритроцитов: могут наблюдаться микроцитоз и макроцитоз, гипохромия и нормохромия. Для подтверждения диагноза необходимо исследование пунктата костного мозга со специальной окраской (реакция с прусским голубым, окраска Перла).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ медико-демографических проблем убеждает, что при высокой заболеваемости, инвалидности и смертности может возникнуть прямая угроза национальной безопасности страны и сохранению российского уклада жизни. В связи с высокой смертностью и низкой рождаемостью, по данным доклада Всемирного банка «Рано умирать» (2005), Россия к 2050 г. может потерять 30% населения. Таким образом, численность сократится со 142,3 млн до 100 млн человек. Из-за преждевременных смертей от инфарктов, инсультов и осложнений сахарного диабета за период с 2005 по 2015 г. потери ВВП в России, по данным ВОЗ, могут составить 8,2 триллиона рублей, что превышает одну третью часть объема ВВП (в 2006 г. он равнялся 24,4 триллиона рублей). Во избежание этого необходимо обеспечить ежегодное снижение коэффициентов смертности от неинфекционных заболеваний на 4.6% и травм на 6,6%, что к 2025 г. позволит довести коэффициент общей смертности в России до среднеевропейского уровня и увеличит ВВП страны на 10-30 триллионов рублей (из доклада Всемирного банка «Рано умирать». 2005).

Решение демографических и медико-социальных проблем, связанных со снижением заболеваемости и смертности населения, возможно на путях пропаганды принципов здорового и активного образа жизни, повышения эффективности профилактики, раннего выявления и адекватного лечения основных неинфекционных болезней, а также создания благоприятных условий увеличению рождаемости. Именно поэтому по инициативе Президента России в 2006 г. началась реализация национальных приоритетных проектов в области здравоохранения, образования, жилищно-коммунального и сельского хозяйства.

Разработанный российскими врачами и учеными – представителями профессиональных медицинских ассоциаций – и утвержденный Министерством здравоохранения и социального развития РФ, проект «Здоровье» направлен на повышение качества и увеличение продолжительности жизни россиян, социальное благополучие общества.

Этот проект предполагает реорганизацию системы здравоохранения

таким образом, чтобы стандартный набор качественных медицинских услуг предоставлялся всем нуждающимся, в том числе лицам старших возрастных категорий. Специальное внимание в нем уделяется тому, чтобы первичная медицинская помощь стала более доступной и качественной благодаря повышению квалификации и престижа труда медицинских работников первичного звена и оснащения амбулаторно-гюликлинических учреждений современным диагностическим оборудованием. Важным является повышение оперативности работы службы скорой помощи путем обновления парка специальных машин и их лучшему оснащению.

Большое значение в проекте уделяется повышению эффективности профилактического направления медицинской помощи. При этом должна появиться возможность пройти диспансеризацию с целью выявления основных неинфекционных заболеваний, а также провести дополнительную бесплатную иммунизацию населения, что, как ожидается, приведет к снижению заболеваемости, улучшению выявляемости болезней в 1,5 раза и увеличению продолжительности жизни. Предполагается снизить заболеваемость гепатитом в 3 раза, стабилизировать заболеваемость гриппом, уменьшить частоту инфицирования ВИЧ.

Предусматриваются меры по улучшению обеспечения населения лекарственными средствами.

Благодаря созданию федеральных центров высоких медицинских технологий повысится доступность высокотехнологичной (дорогостоящей) медицинской помощи, особенно для жителей отдаленных регионов.

Приоритетный национальный проект «Здоровье» направлен на повышение эффективности медицинской помощи женщинам в период беременности и родов через систему родовых сертификатов. Он предполагает увеличение пособий по материнству и детству.

Большое значение отводится пропаганде здорового образа жизни, так как для улучшения здоровья россиян нужны, конечно, усилия системы здравоохранения, врачей и ученых-медиков, но также необходимо активное соучастие граждан. В связи с этим ставится задача довести до каждого жителя страны информацию о здоровом образе жизни и мерах профилактики, о необходимости своевременного лечения выявленных заболеваний. Важно быстро и, главное, в доступной форме разъяснить, что именно каждый должен делать для сохранения своего здоровья. В рамках проекта для облегчения работы врачей начато издание материалов, разрабатываемых специалистами – представителями российских профессиональных медицинских обществ. Эти материалы предназначаются для населения. Примером служит «Кодекс здоровья и долголетия» – информационно-образовательный проект, являющийся результатом работы большого авторского коллектива, который реализуется издательской группой «ГЭОТАР-Медиа». Одно из пяти изданий «Кодекса», которое так и называется «Старшая возрастная группа», предназначено для лиц пожилого и старческого возраста. В нем дается представление о демографической ситуации в современной России, рассматривается, как влияет состояние здоровья на продолжительность жизни человека, ведет-

ся разговор о старости и факторах риска развития болезней, приводящих к ускоренной старости и смерти, предоставляются научно обоснованные рекомендации по ведению здорового образа жизни в пожилом возрасте и способах борьбы с факторами риска.

Большое внимание уделяется мерам профилактики и раннему выявлению таких распространенных в пожилом возрасте заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, деменция, рак, болезни опорно-двигательного аппарата и др., а также даются рекомендации по предупреждению травм и отравлений, в первую очередь алкоголем и его суррогатами. Кроме того, рассматриваются правила пользования лекарствами и ситуации, когда нужно немедленно вызывать скорую медицинскую помощь.

«Кодекс здоровья и долголетия» распространяется бесплатно среди пациентов и здоровых лиц через систему лечебных учреждений всех уровней. Предполагалось, что только в 2006 г. этот «Кодекс» получат 2 млн. россиян через амбулаторно-поликлинические учреждения восьми «пилотных» регионов РФ, определенных Минздравсоцразвития России. Эти и подобные им информационно-образовательные материалы не заменяют, но существенно дополняют рекомендации лечащего врача.

При успешной реализации комплекса задач и мероприятий, предусмотренных национальным приоритетным проектом «Здоровье», в качестве долгосрочных социально-экономических результатов ожидается:

• снижение показателей смертности и инвалидности населения за счет повышения доступности и качества медицинской помощи;

• удовлетворение потребности населения Российской Федерации в бесплатной высокотехнологичной (дорогостоящей) медицинской помощи;

• приближение отечественного здравоохранения к европейским стандартам медицинской помощи населению;

• снижение экономических затрат за счет укрепления и восстановления здоровья граждан;

• укрепление позиций России на внутреннем и международном рынках медицинских услуг и медицинских технологий.

На финансирование национального приоритетного проекта «Здоровье» из федерального бюджета напрямую и через государственные внебюджетные фонды на 2006 г. было утверждено 94,2 млрд руб. при ожидаемом объеме затрат 100,1 млрд руб. В проекте федерального бюджета 2007 г. было заложено 127,3 млрд руб. и дополнительно 69,1 млрд руб. на мероприятия по улучшению демографической ситуации в стране. На дальнейшее расширение проекта на 2008 г. запланировано 26,9 млрд руб., а на 2009 г. – 32,4 млрд руб.

Вложение средств и осуществляемая в настоящее время реорганизация системы здравоохранения направлены на коррекцию демографической ситуации, улучшение состояния здоровья россиян, повышение рождаемости, снижение заболеваемости, инвалидизации и

смертности, увеличение продолжительности и качества жизни населе-

ния, в том числе лиц старших возрастных групп.

В национальной демографической концепции РФ поставлена задача стабилизировать к 2011 г. численность населения России на уровне 142 млн человек, к 2020 г. увеличить его еще на 2 млн человек при средней продолжительности жизни 75 лет, а к 2025 г. довести численность населения России до 145 млн человек.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова М.Д. Проблемы социальной и психологической геронтологии. - Л., 1974.

2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. - СПб., 2003.

В.Н. Анисимов Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) "Успехи геронтологии", 2000 г., выпуск 4 с.275-277

3. Бурчинский С.Г., Дупленко Ю.К. Анализ современного состояния и перспектив развития геронтологических исследований (по результатам международой экспертизы) // Пробл. старения и долголетия.- 1994.- Т. 4.- С. 275-283.

4. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества, 2-е изд.- М.: Наука, 1980.-120.

5. Волкова Л.И., Штейнгард Ю.Н. Основы клинической гериатрии. - Томск: СГМУ, 2006. -192 с.

6. Гериатрия: учеб. пособие / Д.Ф. Чеботарёв, В.В Фролькис, О.В. Коркушко и др.; под ред. Д.Ф Чеботарёва. - М.: Медицина, 1990. — 240 с.

7. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Современные концепции свободнорадикальной теории старения // Нейрохимия.- 1997.- Т.14.- С.14-29.

8. Дильман В. М. Четыре модели медицины.- М.: Медицина, 1987. - 288 с.

9. Гериатрия / под ред. Д.Ф. Чеботарёва, В.В Фролькиса и др. - М.: Медицина, 1990.

10. Дильман В.М. Четыре модели медицины. - Л.: Медицина, 1987. - 287 с.

11. Донцов В.Н.. Крутько В.Н.. Подколзин А.А. Старение: механизмы и пути преодоления. — М.: Биоинформсервис, 1997. - 240 с.

12. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропрофилактики. — М.: Биоинформсервис, 2002. - 464 с.

13. Давыдовский И.В.. Геронтология. -— М.: Медицина. 1966. - 300 с.

14. «Естественное движение населения РФ за 2005 г. (Статистический бюллетень)». - Росстат, 2006.

15. Егуткин Г.Г., Самбурский С.С, Гацко Г.Г. // Пробл. эндокрин., 1989. 35(1). 64-68.

13. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). - М: Медицина, 1983.

17. Малиновский А.А. Эволюционно-генетические факторы длительности жизни // Проблемы биологии старения. - М.: Наука, 1983. - С. 5-10.

18. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии. -1983.- Т. 52.-С. 353-372.

19. Руководство по геронтологии и гериатриипод, т. 1-4 / Под ред. акад. РАМН, проф. В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. – Москва: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа. - 2010

20. Терапевтическое применение янтарной кислоты /Под ред. М.Н.Кондрашовой. - Пущино: АН СССР.- 1976.- 234 с.

21. Титов С.А., Крутько В.Н. Современные представления о механизмах старения // Физиология человека, т. 22, № 2, 1996, с. 118-123.

22. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. - Л.: Наука, 1988. - 239 с.

23. Хавинсон В.Х., Анисимов СВ., Малинин В.В., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция генома и старение. - М.: Изд. РАМН, 2005. - 208 с.

24. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Анисимов В.Н. Влияние эпиталамина на свободнорадикальные процессы у человека и животных // Успехи геронтологии.-1999.- Вып.3.-С.133-142.

25. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве/ Под ред. М.Н. Кондрашовой, Ю.Г. Каминского, Е.И.Маевского.- Пущино: ИТЭБФ РАН.-1997.- 300 с.

26. Bell E. Cells may have escaped mortality,the price paid for fitness by multicellular organisms. ln:Comparative pathobiology of major age-related diseases. D.G.Scarpelli, G.Migak (eds), Alan R.Liss Inc.,N.Y., 1984. 69-87.

27. Blackett A.D., Hall D.A. The effects of vitamin E on mouse fitness and survival // Gerontology.-1981.- Vol. 27.- P. 133-139.

28. Dilman V.M. Development, Aging and Disease. A New Rationale for an Intervention Strategy.- Chur: Harwood Academic Publ., 1994.- 387 p.

29. Dilman V.M., Anisimov V.N. Effect of treatment with phenofromin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice // Gerontology.- 1980.- Vol. 26.- P. 241-245.

30. Comfort A., Youhotsky-Gore I., Pathmanathan K. Effect of ethoxyquin on the longevity of C3H mice // Nature (London).-1971.-Vol. 229.- P. 254-255.

31. Emanuel L.M., Obukhova L.K. Types of experimental delay in aging patterns // Exp. Gerontol.-1978.- Vol. 13.- P. 25-29.

32. Landfield P.W., Baskin R.K., Pilter T.A. Brain aging correlates: retardation by hormon-pharmacological treatments // Science.- 1981.-Vol. 214.- P. 581-584.

33. Miller R. Aging and immune function // In: Fundamental Immunology. 4th ed., Paul W.E., ed.- Philadelphhia: Lippincott- Raven Publ.., 1999.- P. 974-965.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

РАЗДЕЛ 1. **ВВЕДЕНИЕ В ГЕРОНТОЛОГИЮ** ……..... 3
1.1. Геронтология - междисциплинарное научно-практическое направление естественно-биологических, медицинских и психосоциальных наук …… 3
1.2. Старение, старость, смерть, продолжительность жизни …… 4
1.3. Разделы геронтологии: биология старения, гериатрия, социальная геронтология …. 7
1.4. Старение и возрастная патология ……. 11
1.5. Заболеваемость, инвалидность и смертность среди пожилых людей ……... 17
1.6. Медицинская и медико-социальная помощь лицам старших возрастных групп ……. 24
РАЗДЕЛ 2. **СТАРОСТЬ, СТАРЕНИЕ, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ** ……..... 29
2.1. Здоровье и качество жизни пожилых людей – одна из центральных медико-социальных проблем XXI века …….. 29
2.2. Возрастной процесс, средняя, медианная и видовая продолжительность жизни …… 40
2.3. Физиологическое (нормальное) и патологическое старение ……. 45
2.4. Биология продолжительности жизни и старения как комплексная научно-практическая проблема. Некоторые прогнозы …… 47
РАЗДЕЛ 3. **ГЕРОНТОЛОГИЯ. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК** ……..…. 50
3.1. Геронтологические представления до современной медицины …… 50
3.2. Становление геронтологии как науки. Эволюция концепций ……... 53
3.3. Современная геронтология. Новые подходы …… 55
РАЗДЕЛ 4. **БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ. ОБЩИЙ АСПЕКТ** ……...…. 59
4.1. Проблема старения: эволюционный контекст ……. 59
4.2. Продолжительность жизни людей: эволюционный аспект …… 67
4.3. Гипотезы старения как основания для выработки научно-практических подходов к активному вмешательству в ход старения …… 71
РАЗДЕЛ 5. **ГЕНЕТИКА СТАРЕНИЯ** ……..….. 78
5.1. Введение в тему …….. 78
5.2. Генетические гипотезы старения: общая характеристика …….. 81
5.3. Митохондриалычая мутационная гипотеза старения ……. 93
РАЗДЕЛ 6. **СТАРЕНИЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ** ……..……101
6.1. Мембраны эритроцитов, стареющих при циркуляции в кровяном русле ……..102
6.2. Старение внутриклеточных мембран. Митохондриальная дисфункция ……...103
РАЗДЕЛ 7. **СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ И СТАРЕНИЕ** ……..….. 106
7.1. Общее представление о радикалах ……... 106
7.2. Действие радикалов на белки, нуклеиновые кислоты и липиды ……108
7.3. Действие радикалов на митохондрии ……...111
7.4. Свободные радикалы, митохондрии и смерть клеток ……112
РАЗДЕЛ 8. **РЕЦЕПТОРЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ГЕРОНТОГЕНЕЗЕ** ……..116
8.1. Рецепторы физиологически активных веществ как субстраты получения, переработки и передачи информации ……116
РАЗДЕЛ 9. **ИММУННАЯ СИСТЕМА И СТАРЕНИЕ** ……...…..119
9.1. Возрастная иммунопатология. Геронтологический аспект: «истощение» иммунной системы или «непрерывная перестройка» с возрастом? ……119
9.2. Клеточный иммунный ответ …….. 122
9.3. Антителообразование ……124
9.4. Иммунная система ……..127
РАЗДЕЛ 10. **ПРОФИЛАКТИКА СТАРЕНИЯ, ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНИ И БИОАКТИВАЦИЯ. МЕТОДИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ** ……...……..130
ТЕСТЫ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ ……...…155
ОТВЕТЫ …….…..156
ЗАКЛЮЧЕНИЕ …….…..158
РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА …….…161

Коллектив авторов

ГЕРОНТОЛОГИЯ:
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ
С КУРСОМ РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Учебно-методическое пособие

Подписано в печать 16.04.2014 г.
Бумага офсетная. Формат бумаги 60x84 1/16.
Усл. печ. л. 10,25. Заказ 065.Тираж 100 экз.

Издательство МГТУ
385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191