

Старение и возможность его замедлить

Введение

Человечество всегда мечтало о долгой жизни, о том, чтобы продлить молодость. Но за несколько тысяч лет положительные результаты в достижении этой цели не были достигнуты. Тема достижения омоложения постоянно востребована. Поэтому главной задачей является выяснение причин старения и поиск эффективных методов борьбы с ним. Современные ученые пытаются решать эту сложную задачу. Без правильного понимания причин старения, механизмов старения, не возможно понять, куда и как двигаться, чтобы получить правильное решение и попытаться воплотить это на практике, тем самым замедлить процесс старения и возможно вернуть молодость.

Для людей старение тоже имело особое значение. Именно поэтому философы всегда обсуждали причины старения, а алхимики искали эликсир молодости. Сегодня вопросами старения занимаются ученые и исследователи со всего мира. Постоянно проводятся опыты на различных организмах и модельных животных по увеличению средней и максимальной продолжительности их жизни. И даже были получены обнадеживающие результаты. Например, у дрожжей продлили жизнь в 15 раз, у нематод - в 10 раз, а у мышей добились увеличения жизни в среднем в 2,5 раза. В последние годы, при этих исследованиях также обнаружили феномен пренебрежимого старения не только у многих животных, но и подтвердили его у людей на стадии их "дожития" (феномен выравнивания смертности в пожилом возрасте) [Late-Life Mortality Deceleration, Mortality Levelling-off, Mortality Plateaus]. Некоторые успехи в этом направлении позволяют надеяться, что вскоре можно будет достичь эффекта пренебрежимого старения и у более молодых людей, тем самым замедлить старение или даже остановить его.

Сегодня успехи медицины и повышение уровня жизни позволили значительно увеличить среднюю продолжительность жизни (хотя изменения максимальной продолжительности жизни незначительны). В большинстве стран этот процесс привел к увеличению доли пожилых людей, по отношению к приросту молодого населения, а так возникло много социальных и экономических вопросов и проблем связанных со старением.

Физиологические изменения, которые происходят в теле человека с возрастом, в первую очередь проявляются в снижении многих биологических функций, а также в снижении приспособляемости к изменениям, связанных с метаболическим и психологическим стрессом. Такие физиологические изменения обычно сопровождаются поведенческими изменениями. Биологические аспекты старения включают не только изменения, вызванные старением, но и значительно ухудшают общее состояния здоровья или по крайней мере содействуют к его изменению. В следствии этого, люди в более позднем, а главное в пожилом возрасте проявляют большую уязвимость к болезням, многие из которых связаны со снижением эффективности иммунной системы .

Эти болезни называют болезнями пожилого возраста. Как правило, они являются комбинацией симптомов старения и болезней, против которых организм уже не в силах бороться как раньше. Например, молодой человек может быстро оправиться от пневмонии, но для человека пожилого возраста она может легко стать смертельной. Снижается эффективность работы многих жизненно важных органов, таких как мозг, сердце, легкие. Частично это снижение является результатом потери клеток этих органов и снижения возможностей по их восстановлению. Кроме того, клетки пожилых людей, в том числе и из-за меньшего количества делений, не всегда в состоянии вовремя и так же эффективно выполнять свои функции. Снижают свою эффективность и определенные клеточные ферменты. Увеличиваются как риски возникновения, так и скорость некоторых генетических мутаций. В общем можно сказать, чем старше возраст, тем больше телесных "уровней" захватывается процессом старения.



Особенности процесса старения человеческого организма

Старение имеет много общего с изнашиванием. Организм человека напоминает сложную машину, которая после достижения определенного предела своего существования, начинает довольно быстро стареть (теряет прочность корпус, выходят из строя некоторые детали, мотор теряет свою мощность). Насколько быстро состарится машина зависит от качества металла, из которого она сделана, от режима ее эксплуатации и поддержки работоспособности.

Нечто подобное можно сказать и в отношении живого организма. Так, старение человека тоже зависит от особенностей его конструкции - т.е. его изначальных природных данных и приобретенных (upgrade), и еще от характера эксплуатации организма - т.е. режимов труда, отдыха, питания. Это при условии, что нет врожденных специфических особенностей или генетических отклонений. Для выживания человека огромное значение имеют специфические особенности систем организма.

Для начала попробуем вернуться назад во времени и представить себе некую картину того, что около 70 тыс. лет тому назад (по крайней мере, так утверждают данные антропологии) наши прямые предки конкурировали с неандертальцами и Homo erectus за право выжить на

территории планеты Земля. Неандертальцы и Homo erectus были сильными (намного сильнее наших предков), имели свой язык и даже умели производить некоторые инструменты. Тем не менее, в прямом соперничестве с ними наши предки победили. Что же помогло достигнуть им этого? Единственное заметное преимущество перед более древними представителями неандертальцев и Homo erectus был более развитый ум и умение думать, а так же, как ни странно это прозвучит, умение говорить об абстракциях. Например, о таких как: "завтра" и "мечта", "искусство" и "наука", "достоинство" и "сострадание", и т.п. Эти абстракции нельзя съесть, украсть, сломать или уничтожить, но именно они повысили шансы на выживание нашим предкам. Абстрактное мышление и воображение позволило творить: стратегии, оружие, инструменты, сельское хозяйство, законы и прочие вещи, которые жизненно необходимы для создания прочной и развитой общественной организации. Ключем же к использованию теории для улучшения человеческой жизни или для превращения мечты в реальность, являются знания и наличие нужных инструментов, позволяющих этими знаниями воспользоваться. Однако создаются не только инструменты для физического блага, но и произведения искусства для духовной составляющей. А особо продвинутой формой совмещения физического и духовного начал можно считать появление теорий, религиозных и научных объяснений того, как работает мир, в котором мы живем, мир, который мы наблюдаем. Тем не менее, пока все это реально и на глобальном уровне не решало главный вопрос - вопрос существенного продления жизни человека.

Человечество начало представлять себе мир, в котором может изменять свою собственную реальность. С развитием цивилизации, создаваемые некие представления о реальности проверялись, им давались определенные объяснения или описание, потом пробовалось воссоздание и проверка получившегося, и лишь потом все это использовалось, чтобы улучшить или изменить реальность.

- Мы представили себе, что можем жить долго...
- Мы начали искать, подтверждать и описывать различные механизмы старения, создавая, подтверждая и опровергая различные теории о старении...
- В конце концов, согласно этим теориям, мы накапливаем знания и пытаемся повлиять на старение...
- Мы накапливаем опыт применения этих знаний в реальной жизни..., даже при том, что зачастую не существует консенсуса в толковании одного и того же, у "конфликтующих" между собой или взаимно "не принимающих" себя сторон.

Хронология вопроса о причинах и природе старения

До сих пор научно не выявлены причины старения и нет ответа на вопрос, каковы первичные и существенные элементы старческой инволюции. Все соображения, даже самые последние, высказанные по этому поводу, носят гипотетический характер и скорее имеют историко-медицинское, а не актуальное научное значение [Старые и новые гипотезы причин старения имеются в следующих трудах: L. Luciani. Fisiologia dell'uomo, vol. V.

Milano, 1921; G. S. Hall. Senescence, the last half of life. N. Y., 1922; "Труды конференции по проблеме генеза старости и профилактики преждевременного старения организма. Киев, АН УССР, стр. 492, 1939; E. Abderhalden. Wandlungen in der Auffassung des Wesens der Alternsvorgänge. - Bull. schweiz. Akad. med. Wiss., 6, 102-14, 1950; F. Henschen. La nature réelle du vieillissement, Brux. Med., 33, 2061-8, 1953; D. Kotsovsky. Alte und neue Wege in der Erforschung des Alterns. - Sudhoffs Arch. Gesch. Med., 38, 58-70, 1954; M. Burger. Altern und Krankheit, 3d ed. Leipzig, 1957].

Мнения древних о причинах старения можно разделить на две группы. Согласно первой, причина старения лежит в постепенной потере чего-то, что необходимо для поддержания жизни. Это "что-то", по мнению одних авторов, представляет собой энергетический, материальный или психический фактор. По мнению других, старение - это накопление в избытке чего-то, что является вредным для организма (интоксикация организма извне или изнутри). Эти логически противоположные концепции в более или менее измененном виде сохранились до наших дней. Недавно их дополнили более сложными объяснениями.

С исторической точки зрения, наибольшее значение имеет гипотеза, по которой старение - это результат постепенной потери специфической жизненной энергии. Наиболее древнее и четкое научное объяснение причин старения содержится в сочинении Аристотеля (384-322 гг. до н. э.) "De juventute et senectute" ("О молодости и старости"). Аристотель считал, что старение вызывается постепенным расходом "прирожденного тепла", которым располагает каждое живое существо с начала его индивидуальной жизни [Aristotle. Youth and old age, life and death, and respiration, Transl. by Ogle. N. Y., 1922. Cf. M. Neuburger. Geschichte der Medizin, Bd. I. Stuttgart, 1906; D'Arcy Thompson. On Aristotle as a biologist. London, 1913; J. J. Griffin. Aristotle's observations on gerontology. - Geriatrics, 5, 222-226, 1950]. Центром этого тепла является сердце. Кровеносные сосуды разносят это тепло по телу и оживляют его органы. Эта мысль не представляет собой чего-либо оригинального. Она сформулирована Аристотелем на основе высказываний предшествующих мыслителей. Тщательный анализ трудов Гиппократов (460-377 гг. до н. э.), особенно его сочинение "De diaeta" ("О диете"), показывает, что он также принимает гипотезу, объясняющую старение потерей "природного жара". Зачатки этого воззрения можно встретить среди философов до периода Сократа, например у Гераклита Эфесского, Парменида Элейского и даже в Ветхом завете у евреев. Древняя идея "природного жара", выраженная на современном языке, как на это правильно указал Л. Лучиани [L. Luciani. Fisiologia dell'uomo, vol. V. Milano, 1921], выражает сумму всех видов энергий в живых существах. Мнение Гиппократов и Аристотеля основано на правильных наблюдениях того, что выделение тепла в пожилом возрасте идет менее энергично, чем в молодости. Говоря современным языком, старость - это результат постепенного снижения обменных процессов.

Гален (129-199) идет несколько дальше. По его мнению, старение определяется потерей "природного жара", что находит выражение в уменьшении влажности тела [Galen. De temperamentis, II, 2]. Он сопоставляет наблюдения над снижением температуры и клинические данные по потере воды стареющим организмом. Гален считает, что у старых людей уменьшается количество крови, в результате чего уходит основное

топливо, поддерживающее огонь жизни [Galen. Adv. Lycum, 7]. Эта мысль о значении соков тела господствовала в медицине вплоть до 18 века. Так, например, ученые-схоласты сравнивали жизнь с масляной лампой, которая сама себя сжигает. Также, в качестве примера концепции Галена, признаваемой салернскими врачами, арабскими учеными и профессорами первых университетов Западной Европы, можно привести отрывок из руководства по гериатрии, написанного профессором в г. Монпелье и придворным врачом А. де Лауреисом (1558-1609) [A. du Laurens. Discours de la conservation de la vie, des maladies melancholiques, des catarrhes, et de la vieillesse. Paris, 1597]. Там пишется, что старение представляет собой непрерывную борьбу четырех видов соков и "природного жара". Тело нуждается во влаге "подобно тому, как масляная лампа нуждается в масле". Влага тела восстанавливается в результате принятия пищи, но это восстановление не всегда бывает полным. Подобно тому, как вино разводят водой, органические вещества нашего тела разбавляют пищей. Организм становится сухим и холодным, и под конец пламя жизни тухнет, как угасает пламя без масла. М. Фарадей (1791-1867) в своей знаменитой лекции о химической природе свечи сравнивает жизнь с пламенем и старение организма с горением свечи. Наиболее компактное изложение взглядов Галена на старение дал в 1606 г. итальянский врач А. Ансельми. Он писал: "Старость - это порок живущего по причине слабости природного тепла в итоге естественного уменьшения основной влаги" [A. Anselmi. Gerocomica, sive de senum regimine. Venice, 1606].

Гипотеза Галена была в деталях развита итальянским врачом Г. Церби (1445-1505), пионером гериатрии в эпоху Возрождения [G. Zerbi. Gerontocomica, scilicet de senium cura atque victu, Roma 1489. Gf. L. Munster. II primo trattato pratico compiuto sui problemi della vecchiaia. - Riv. ital. gerontol. geriatr., 1, 1, 1951]. Он считал, что в молодости пища равномерно распределяется по всему телу, ввиду чего осуществляется гармоничное снабжение влагой и теплом. Благодаря многократному повторению этого процесса потеря влажности в организме постепенно растет, что приводит к уплотнению тканей. "Прирожденное тепло" мало-помалу использует влагу организма и высушивает его. В свою очередь, влага усиленно потребляет "природный жар". Причина старения заключается в исконном противоречии тепла и влаги в организме. Потеря влаги делает организм уплотненным, распределение питательных веществ идет неравномерно, и в результате нарушается соотношение влаги и тепла. Причина жизни и смерти - это непрерывная борьба двух противоположных начал.

18 век и начало 19 века характеризуется приспособлением концепций древности и средних веков к новым научным воззрениям: создаются различные натурфилософские спекулятивные виталистические системы. Широкое распространение получает *vis vitalis* ("жизненная сила"), якобы управляющая всеми проявлениями жизни. Согласно воззрениям виталистов, "жизненная сила" - это наиболее нежный естественный агент, более нежный, чем свет или магнетизм, но весьма родственный с этими формами энергии. "Натурфилософы" и врачи 18 столетия пытались объяснить старение при помощи очень общей и поверхностной гипотезы ослабления "жизненной силы". В сущности, эта гипотеза представляет собой упрощение гипотезы древности, в которой

старинный термин "природный жар" был заменен "жизненной силой". Типичными сторонниками этой идеи были в 18 столетии врачи г. Монпелье и германские романтики начала 19 века. Наиболее известным из них был Х. В. Гуфеланд (1762-1836). Несмотря на свой талант исследователя с ярко выраженным критическим подходом, выдающегося клинициста и гериатра, он был сторонником наивной гипотезы старения, объясняемой постепенной утратой "жизненной силы" (точнее "жизненной энергии"), которую в определенной дозе организм получает при рождении [Ch. W. Hufeland. Die Kunst das menschliche Leben zu verlangern. Berlin, 1796].

Исходя из этих предпосылок, философ Г. Спенсер (1820-1903) создал представление о запасе "жизненной энергии", получаемом каждым организмом в начале своего индивидуального развития и постепенно потребляемом в процессе жизнедеятельности. Английский врач Э. Дарвин (1731-1802) выдвинул виталистическую гипотезу, по которой старение представляет собой "истощение жизненной раздражимости". Идеи Дарвина в обновленной форме была развита патологом О. Любаршем (1860-1933), который считал, что старение представляет собой как бы необратимое утомление клеток.

В 20 веке виталистические гипотезы старения как потери специфической "жизненной силы" были оставлены. Была сделана попытка облечь в новую форму представления Аристотеля и Галена. Немецкий гигиенист М. Рубнер (1854-1932) провел интересные эксперименты, выявляющие соотношение старения и обмена веществ. Он пришел к выводу, что старение зависит от медленного снижения обменных процессов в протоплазме, состоит в постепенном угасании жизненной энергии [M. Rubner. Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstum und Ernährung. München - Berlin, 1908]. При этом меняется также характер обмена веществ, так как ухудшается соотношение между анаболизмом и катаболизмом. Магнус-Леви обнаружил снижение основного обмена с возрастом, ведя наблюдения над самим собой. опыты Рубнера, Дюба, Бенедикта, Бутби и других выявили связь между старением и снижением обмена веществ, т.е. снижение выделения тепла в результате снижения окислительных процессов. Нельзя, однако, сказать, исходя из этих опытов, что причиной снижения обмена веществ является старение. Вопрос до сих пор остается открытым: приводит ли снижение обмена веществ к старению, либо какие-то первичные процессы старения создают пониженный обмен веществ. К сожалению, в опытах можно установить только корреляцию, но не причинную зависимость между этими явлениями. Такая же трудность возникает при обсуждении других гипотез старения. Виталистические гипотезы, связанные с утратой "природного запаса жизненной энергии", вызвали к жизни сходные попытки материалистов понять этиологию старения. Так, Отто Бючли (1848-1920) в 1882 г. писал, что старение - это результат израсходования кого-то жизненного фермента, признавая в то же время, что о химическом составе и свойствах этого фермента пока ничего не известно [O. Butschli. Gedanken über Leben und Tod. - Zool. Anz., 5, 1882]. Дальнейшее развитие этой идеи предпринял американский физиолог Леб (1859-1924). Он считал, что старение состоит в постепенной утрате определенных химических

веществ, отпускаемых в некоторой дозе каждому индивидууму при зачатии [J. Loeb. Ueber die Ursache des naturlichen Todes. - Pfligers Arch., 124, 1908; Natural death and the duration of life. - Sci. Monthly, N. Y., 9, 578-585, 1919]. Эти вещества расходуются в процессе метаболизма, и их утрата не может быть предотвращена. В подтверждение этой гипотезы он приводит соображение о том, что продолжительность жизни представляет собой наследственное свойство, которое материально заложено в зародышевых клетках. Это предположение не очень убедительно, так как в процессе наследования передается не какое-то количество вещества, якобы поддерживающего жизнь, а комплексная биологическая структура. Наследственная конституция может в значительной степени влиять на продолжительность жизни, но из этого отнюдь не вытекает, что долголетие зависит от количества какого-то вещества, содержащегося в организме. Точка зрения Леба слишком упрощает проблему. Однако надо признать, что в своей книге (1908) он предвосхитил некоторые последующие открытия роли гормонов в организме.

Сторонники механистическо-материалистических теорий жизни, придерживаясь мысли о том, что организм представляет собой физико-химическую машину, по аналогии пришли к выводу, что старение представляет собой процесс изнашивания (Abnutzung). Подобно машинам, изнашивающимся в процессе их использования, организм становится все более и более неспособным выполнять свои функции. В действительности это представление возникло из общих идей древних философов-атомистов (Демокрит, Эпикур, Лукреций и др.) и врачей методистской школы (Асклепиад Битинийский, Мемизон Лаодикийский и др.), хотя в сохранившихся обрывках их сочинений прямых указаний на проблему старения нет. Механистическая теория старения разделялась исследователями школы ятрофизиков в 17 в. (Борсли и Джуро Багливи). Расцвет механистической концепции старения приходится на конец 19 века. Ее разделяли биолог Р. Гертвиг (1850-1937), физиолог Ферворн (1863-1921), клиницист Наунин (1839-1925) и др. Однако все эти авторы не очень ясно представляли, как изнашивается организм. Для сторонников этой теории достаточно аналогии в общей форме между старением организма и изнашиванием машины, находящейся в постоянном действии. Представление о старении как процессе изнашивания противоречит некоторым клиническим и патолого-анатомическим фактам. Поведение организма отличается от поведения машины: активность, как правило, ведет как к росту живой системы, так и к ее функциональным возможностям, тогда как отсутствие активности ведет к атрофии. Это было издавна известно применительно к мускулатуре, но О. Фогт в недавнее время убедительно говорит об этом и применительно к жизнестойкости клеток в ганглиях. Юлиус Конгейм (1839-1884) на основе обширного секционного материала доказал, что степень старческой инволюции мало зависит от физической нагрузки, которой организм подвергался в течение своей жизни [Cf. D. Kotsovsky. Alte und neue Wege in der Erforschung des Alterns. - Sudhoffs Arch. Gesch. Med., 38, 58-70, 1954]. Старение нельзя рассматривать только как потерю чего-то. Оно может зависеть и от избытка вредного вещества и от интоксикации организма.

Ссылку на такую возможность встречаем еще у античных и средневековых авторов. Революционер в медицине Возрождения Парацельс (1493-1541) считал интоксикацию причиной старения. Оригинальная гипотеза была выдвинута русским биологом, коллегой Л. Пастера, И. И. Мечниковым (1845-1916), известным своей теорией фагоцитоза. Мечников чрезвычайно энергично отстаивал свои воззрения. Его "Этюды оптимизма" создали сенсацию в первых десятилетиях 20 столетия [E. Metchnikoff. *Etudes biologiques sur la vieillesse*. - Ann. Inst. Pasteur, 16, 1902; *Etudes sur la nature humaine. Essai de philosophie optimiste*. Paris, 1903; *The prolongation of life. Optimistic studies*. London, 1908; Страницы воспоминаний (автобиография). Metchnikoff., 1946. Cf. H. Zeis s. Elias Metchnikoff, *Leben und Werk*. Jena, 1932. ; Г. П. Сахаров. *Борьба со старостью по Мечникову*. М., 1938]. Работы Мечникова привлекли большое внимание врачей и еще большее неспециалистов [Hutter. *Epistola: Senectus ipsa morbus*. Halle, 1732. 7. I. L. Nascner. *Geriatrics. The diseases of old age and their treatment*. Philadelphia, 1914. Cf. the introductory chapter in: M. W. Thewlis. *The care of the aged*. London, 1954]. Согласно Мечникову, старение обусловлено специфическими токсинами, которые выделяются кишечными бактериями в качестве конечных продуктов обмена. С одной стороны, бактериальные токсины оказывают вредное влияние на жизненные процессы высокоорганизованных тканей (в особенности нервных клеток), с другой стороны они активизируют деятельность фагоцитов, которые в свою очередь атакуют и уничтожают ослабленные клетки. Старение является результатом патологического фагоцитоза, вызываемого интоксикацией через пищеварительный тракт. Этот процесс приводит к прогрессирующей атрофии центральной нервной системы и других органов, к артериосклерозу и, таким образом, к старости и смерти. Мечников не считал старение обязательным для организма физиологическим процессом. По его мнению, это случайное заболевание, которое можно остановить, подавив в кишечнике гнилостные процессы. Для этой цели он рекомендовал *Vac. bulgaricus* и близкие к ней бактерии, оказывающие антибиотическое действие на гнилостные бактерии. В качестве предупредительной меры против "старческой болезни" было предложено даже радикальное хирургическое удаление толстых кишок. В свете современных научных исследований обе теории Мечникова ошибочны. Ни экзогенная интоксикация, ни патологический фагоцитоз не играют в старении никакой роли.

Согласно новой гипотезе внутриклеточной седиментации, или внутренней интоксикации, старость является следствием накопления вредных продуктов обмена веществ в клетках (М. Мюльман, Р. Перл, Р. Рессле, Ц. и О. Фогт и др.). Эти идеи были подкреплены экспериментами А. Карреля (1873-1944), начатыми в 1911 году. При опытах *in vitro* с некоторыми тканями эмбриона цыпленка при удалении отходов обмена и добавления свежей питательной среды Каррелю удалось добиться довольно значительного удлинения продолжительности жизни этих тканей по сравнению с продолжительностью жизни курицы. Если из культур тканей не удалялись отходы продуктов обмена, обнаруживалось отставание в росте и аутоинтоксикация клеток [A. Carrel. *Rejuvenation of cultures of tissues*. J. A. M. A., 57, 1611; 1911; A. Carrel a. A. H. Ebeling. *Antagonistic growth principles of serum and their relation to old age*. - J. Exptl Med., 38, 419-425, 1923;

A. Carrel, Ch. Lindbergh. The culture of organs. N. Y., 1938]. Каррель на основе этого сделал широкое обобщение, что все клетки потенциально бессмертны и что старение и смерть обусловлены изменениями в химическом составе жидкостей организма, которые проявляются вследствие неполного удаления побочных продуктов обмена. Обратим внимание на то, что сыворотка крови пожилых людей тормозит рост тканевых культур, тогда как кровь молодых стимулирует рост. Идеи Карреля о жизни, старении и смерти хорошо известны по его книге "Непознанный человек", изданной в Нью-Йорке в 1935 г. в очень увлекательной и доступной форме. Гипотеза аутоинтоксикации получила основательную экспериментальную поддержку. Однако не следует забывать, что все эти опыты лишь установили наличие связи между отдельными явлениями, но не дали их причинной зависимости. До сих пор мы не знаем, вызывается ли увеличение количества вредных веществ в плазме стариков некоторыми первичными процессами старения, или, наоборот, накопление этих веществ вызывает процессы старения клеток. Экспериментально доказано, что в стареющем организме имеются эндотоксины. Остается лишь выяснить чем же они все-таки являются - причиной старения или ее симптомом.

Следует по достоинству оценить вклад экспериментальной биологии, выяснившей очень важный вопрос ослабления регенеративной способности организма - одного из основных свойств возрастных изменений. На этот факт обратил внимание еще в 1614 году врач Санторио Санторио (1561-1636) [S. Santorio. De medicina statica. Venice, 1614. Cf. M. D. Grmek. Santorio Santorio. Zagreb, 1952]. Среди его афоризмов о "статистической медицине" (т. е. о количественном анализе процессов обмена) заслуживает внимания следующий: "Почему дети могут жить дольше, чем старики? Потому что они чаще могут обновляться" [S. Santorio. Op. cit., vol. I, 80]. У пожилых людей процессы обмена идут менее интенсивно, вследствие чего уменьшается потоотделение, ткани тела теряют эластичность, регенерационная способность значительно падает. Так как Санторио пытался объяснить этиологию некоторых заболеваний также изменениями в процессах обмена веществ и потоотделения, естественно, что он пришел к следующему выводу: "Старость действительно есть болезнь, однако она тянется долго, если тело сохраняет способность хорошо дышать" [S. Santorio. Op. cit., vol. I, 83]. Современник Санторио, неудачливый английский канцлер и выдающийся философ Ф. Бэкон (1561-1626), в своей книге (1623) "История жизни и смерти" писал: "С течением времени восстановление становится неровным" [F. Bacon. Historia vitae et mortis. London, 1623; History natural and experimental of life and death, or of the prolongation of life. London, 1650. Cf. F. D. Zeman. Life's later years. J. Mt. Sinai Hosp., 12, 890, 1945-1946]. Бэкон также считал наступление старости результатом уменьшения восстановительной способности организма. Еще дальше в этом вопросе продвинулись А. Каррель и П. Лекомт дю Нойи. Они изучали заживление экспериментальных повреждений кожи животных и людей различного возраста. Они установили, что темп заживления математически точно зависит от возраста. Так, эпителизация стерильной раны площадью в 20 см² у 10-летнего ребенка длилась 20 дней, а у 60-летнего старика -

100 дней. Таким образом, экспериментально было подтверждено, что скорость старения организма и органов в организме может быть различна. Можно предположить, что существует внутреннее биологическое время, не совсем идентичное физическому времени. Леконт дю Нойи придерживался мнения, что скорость заживления экспериментальных ран (иначе говоря, скорость регенерационных процессов) можно рассматривать как критерий биологического возраста организма [A. Carrel. Physiological time. Science, 74, 618-21, 1931; P. Lecomte du Noiiy. Le temps et la vie. Paris, 1936. Cf. H. Benjamin. Biologic versus chronologic age. - J. Gerontol., 2, 217-227, 1947].

В 1890-1908 гг. американский эмбриолог Ч. С. Минот (1852-1914) установил и сформулировал основные принципы своей гипотезы биологического старения [C. S. Minot. On the nature and cause of old age. - Harvey Lectures, 1, 230-250, 1906; The problem of age, growth and death. A study on cytomorphosis. N. Y., 1908]. Он считал, что старение обусловлено замедлением роста и ослаблением способности к регенерации, и что одним из наиболее характерных возрастных процессов является изменение соотношения между клеточной протоплазмой и ядром (цитоморфоз). По мере старения относительный объем клеточной протоплазмы по отношению к ядру становится больше. Обмен веществ и регенерационные процессы в клетке протекают наиболее интенсивно в период эмбрионального роста. Эти процессы продолжают и в дальнейшие периоды жизни, хотя их количественные соотношения постепенно становятся иными. Следовательно, качественно, старение является тем же биологическим процессом, что и развитие эмбриона - ведь старение начинается непосредственно с момента зачатия, а смерть организма это результат сильной дифференциации его клеток. Идеи Минота в 1923 г. развил и дополнил немецкий патолог Роберт Рессле (1876-1956) в своей увлекательно написанной работе о связи между развитием и старением [R. Rossle. Wachstum und Altern. Miinchen, 1923, Cf. D. Kotsovsky. Robert Rossle and die Alterforschung. - Munch, med. Wochenschr., 99, 1510-1511, 1957].

Так же эксперименты Карреля с культурами тканей и органов *in vitro* послужили толчком для развития идеи о том, что старение обусловлено совместным существованием большого числа клеток и неизбежно лишь для организма в целом, тогда как индивидуальные клетки потенциально бессмертны и могут оставаться вечно молодыми. Немецкий медик и зоолог Август Вейсман (1834-1915) первым подвел научную базу под это положение [A. Weissmann. Ueber die Dauer des Lebens. Jena, 1882; Ueber Leben und Tod. Jena, 1884]. По его мнению, одноклеточные организмы потенциально бессмертны и не стареют: умирают они насильственной смертью вследствие различных внешних причин. Старость и смерть характерны лишь для метазоа, многоклеточных организмов, но даже у них некий компонент ("зародышевая плазма"), как называет его Вейсман, потенциально бессмертен и не подвержен процессам старения. Вейсмановская теория деления организма на бессмертную зародышевую плазму и более слабую сомю, опубликованная в 1882 году, вызвала оживленную дискуссию, особенно среди генетиков. В настоящее время его теория считается ошибочной, так как, с одной

стороны, зародышевые клетки, если не происходит оплодотворения, умирают так же, как и сома, с другой стороны, на культурах тканей было показано, что даже соматические клетки можно признать потенциально бессмертными.

Гипотеза о том, что старость наступает в результате дисгармонии развития совместной жизни большого числа клеток, находит поддержку в предположении, что в действительности старость есть результат дисгармонии индивидуальных клеток, тканей и органов. Мечников также считает конкуренцию клеток этиологическим фактором старения. Влияние на старость клеточной дисгармонии отмечает в своей книге и Рессле. Старость можно рассматривать как итог первичной инволюции некоторых тканей или органов. Это, по существу, выражение идеи диспропорции отдельных компонентов в многоклеточном организме. Эта гипотеза была научно подтверждена цитологическими и гистопатологическими исследованиями во второй половине 19 столетия. Сходные идеи, только наивно сформулированные, можно найти и у врачей древности. Они считали, что сердце - это источник жизни и центр "внутреннего тепла". Однако в данном утверждении еще раз проявляется исконное противопоставление органа и организма. Это противопоставление вызвало "непримиримый бой", который продолжается со времен конфликта между Книдской и Косской школами, ятро-физической и ятро-химической теориями, спора между Рокитанским и Вирховым, вплоть до современных научных дискуссий. Исходя из этого, легко понять, почему Гиппократ и Гален считали, что стареет организм в целом, а анатомы Александрийской школы полагали, что этот процесс зависит лишь от одного органа. Андре дю Лоренс (1558-1609) писал в 1597 году, что египетские и греческие врачи в Александрии естественной причиной старения считали уменьшение размеров сердца, которое до 50 лет ежегодно увеличивается на две драхмы, а затем постепенно теряет вес. Лоренс не согласен с этой точкой зрения, так как он взвешивал сердца стариков и нашел, что они равны по весу сердцу молодых [A. du Laurens. Discours de la conservation de la vie, des maladies melancholiques, des catarrhes, et de la vieillesse. Paris, 1597].

Гипотеза о первичном расстройстве сердечной деятельности и кровообращения возродилась в более современной форме в 19 столетии. Многие выдающиеся клиницисты и некоторые патоанатомы считали причиной старости артериосклероз, особенно артериосклероз коронарных и мозговых сосудов. "Возраст человека определяется возрастом его артерий" - это афоризм Казалиса. Валли рассматривает старость как результат отложения кальция в мягких органах.

Недавние исследования с помощью изотопов (Ca^{45}) показали, что абсорбция кальция мягкими органами старых животных действительно повышена, а обмен веществ замедлен. В настоящее время, однако, ученые отказались от идеи артериосклероза как первичного процесса старения. Большинство современных патофизиологов и патоанатомов считают артериосклероз патологическим осложнением, которое появляется наиболее часто в пожилом возрасте, но которое нельзя считать причиной "нормального старения". Таким же образом нельзя считать рак причиной старения. С древних времен мозг считали одним

из благороднейших органов. Уже в 5 веке Алкмеон Кротонский писал, что мозг - это центр чувственного восприятия, местопребывание памяти и мышления. С древних времен и до 19 столетия, время от времени, отмечалось, что старение в первую очередь обусловлено изменениями мозга. Это были разрозненные наблюдения, которые можно назвать скорее лишь намеками. Однако в конце 19 начале 20 века некоторые видные ученые (Мюльман, Мечников, Рибберт, Рессле, Черлетти, Фогт) приняли и развили эту идею. Они построили свою теорию на морфологических наблюдениях возрастных изменений нервных клеток и цито-физиологической теории, согласно которой нейроны являются наиболее дифференцированными и наиболее реактивными из всех клеток, но практически полностью лишены способности к регенерации. Мюльман подробно разъясняет концепцию, разделяемую многими современными геронтологами, согласно которой старость и естественная смерть обусловлены пигментной атрофией нервных клеток в результате накопления липофусцина ("старческого пигмента"), вредного продукта обмена [M. S. Mithlmann. Ueber die Ursache des Alterns. Wissensbad, 1900; L'etat actuel de la question du vieillissement. - Scientia (Milano), 60, 327-338, 1936; Учение о росте, старости и смерти. Баку, 1926]. Однако Альтгаул опровергнул эту концепцию, в том виде, в котором она была, указав на то, что липофусцин может быть не только отбросом, но и полезным веществом, участвующим в жизнедеятельности клеток. Возможно его накопление происходит вследствие ослабления деятельности стареющих клеток, когда они теряют способность расходовать пигмент. Нельзя сказать с уверенностью, какой из этих процессов является первичным - накопление липофусцина или само старение клеток. В дальнейших исследованиях в клетках коры головного мозга старых людей были найдены другие, различные структурные изменения, например, уменьшение количества телец Ниссла в цитоплазме или увеличение базофилии ядер, или амитозное (прямое) деление и т. п. Тем не менее, ни одно из этих изменений нельзя с достоверностью считать первичным процессом старения. [И. П. Павлов. Полн. собр. соч., изд. 2. М. - Л., 1951-1952. Samtliche Werke. Berlin, 1954-1955. Cf. F. M. Thomas. Pavlov's work on higher nervous activity and its development in the USSR. - Nature, 154, 385-388, 1944; Ж. А. Медведев. Роль нервной системы в процессе старения организма. Природа, 3, 101-104, 1953].

Русский физиолог И. П. Павлов (1849-1936) своими обширными исследованиями условных рефлексов дал возможность по-новому рассматривать старость как результат функциональных нарушений высшей нервной деятельности. Его теория старения была разработана теоретически и экспериментально русскими учеными Л. А. Андреевым, Л. А. Орбели, В. К. Федоровым, С. А. Медведевым и др. [И. П. Павлов. Полн. собр. соч., изд. 2. М. - Л., 1951-1952. Samtliche Werke. Berlin, 1954-1955. Cf. F. M. Thomas. Pavlov's work on higher nervous activity and its development in the USSR. - Nature, 154, 385-388, 1944; Ж. А. Медведев. Роль нервной системы в процессе старения организма. Природа, 3, 101-104, 1953]. На международном конгрессе в Мерано в 1957 году голландец Ж. Гроен доложил теорию, согласно которой старость наступает в результате снижения регуляторной функции промежуточного мозга. Согласно Роберту Рессле, старение и естественная смерть высших организмов обусловлены слишком

большой дифференцировкой нервных клеток [R. Rossle. Wachstum und Altern. Miinchen, 1923, Cf. D. Kotsovsky. Robert Rossle and die Alterforschung. - Munch, med. Wochenschr., 99, 1510-1511, 1957]. Быстрее всего стареют те ткани, которые благодаря своей высокой дифференциации потеряли способность к регенерации. Так, нейроны стареют наиболее быстро, а мезенхима наиболее медленно. Старость людей - это результат постепенной дегенерации центральной нервной системы, вызываемой потерей регенерационной способности нейронов. Эта гипотеза также имеет слабые стороны. Если бы эта теория была правильной, быстрее всего старились бы те организмы, у которых дифференциация клеток выше и которые филогенетически стоят на более высокой ступени. Но этого в природе не наблюдается. Так, человек живет дольше всех млекопитающих (кроме китов, слона и носорога).

Советский патофизиолог А. А. Богомолец (1881-1946) выдвинул гипотезу, совершенно противоречащую концепциям Рессле и большинства других современных ученых. Он стремился доказать, что причиной старения является ретикуло-эндотелиальная система, т. е. наиболее активная и наиболее жизнеспособная мезенхимная ткань [А. А. Богомолец. Продление жизни. Киев, 1938; The prolongation of life. Transl. by P. V. Karpovich and S. Blecker, N. Y., 1946. Cf. D. A. Halpern. Alexander A. Bogomolets. - Amer. Rev. Soviet. Med., 1, 173-175, 1943].

Нельзя не сказать, что после сенсационной лекции, которую прочел Ш. Э. Броун-Секар (1818-1894), известный физиолог и невролог в Парижском биологическом обществе в июне 1889 года, старость начали рассматривать как результат первичной инволюции и гормональной недостаточности половых желез. Броун-Секар, которому в то время было 72 года, заявил, что, проведя опыты на животных, он в течение некоторого времени делал себе подкожные инъекции вытяжки из свежих семенников собак и кроликов, в результате чего почувствовал себя помолодевшим как физически, так и умственно [Ch. E. Brown-Sequard. Des effets produits chez l'homme par des injections souscutanees d'un liquide retire des testicules frais de cobayes et de chiens, - Compt. rend. Soc. biol., 41,415-422, 1889]. Действительная ценность и значение наблюдений Броун-Секара, как и более поздних экспериментов, выполненных Е. Штейнахом, С. А. Вороновым и другими, будет очень быстро поставлена под сомнение. Но именно эти эксперименты привели к гипотезе о первичной роли половых желез и их гормонов в этиологии старения. В качестве подтверждения этой гипотезы приводился пример эстрального цикла самок, охватывающего три, совершенно различных периода жизни. Старческая инволюция женского организма начинается с менопаузы и явно связана с понижением эндокринной активности яичников.

Именно поэтому в 20 столетии возникли гипотезы наступления старости вследствие первичной инволюции некоторых эндокринных желез. Так, А. Лоран относит к таким железам щитовидную железу, которая у стариков обычно атрофируется и обедняется в отношении коллоидов [A. Lorand. Quelques considerations sur les causes de la senilite. - Compt. rend. Soc. biol., 57,500-2,1904; Problem of rejuvenation. - Lancet, 1, 189-190, 1931; Das Altern, seine Ursache und Behandlung, Leipzig, 1932]. После того как в 1921 году Г. М. Эванс и П. А. Лонг открыли гормон роста, а П. Е. Смит, Б. Зондек и С. Ашгейм в 1947 году открыли гонадотропные гормоны, возросла роль гипофиза как

главного регулятора, и эту железу стали считать "биологическим стражем", регулирующим старение всего организма. Так румынский геронтолог К. И. Пархон считал старение следствием дистрофических процессов, расстройством процессов питания и тканевой корреляции, которая происходит главным образом за счет гормональных нарушений. Пархон подчеркивал роль комплекса "гипофиз-надпочечники-щитовидная железа" и значение витаминов и тому подобных веществ в процессах старения [С. I. Parhon. *Batrinetea si tratamentul ei*. Bucurest, 1948; *Biologia virstelor. Gercetari clinice si experimentale*. Bucurest, 1955].

Экспериментальная и клиническая эндокринология за последнее десятилетие достигла больших успехов, пролив новый свет на генезис некоторых симптомов старения [Сf. M. A. Goldzreher. *Endocrine aspects of senescence*. - *Geriatrics*, 1, 226-231, 1946]. В то же время стало ясно, что основные проблемы геронтологии нельзя решить только с помощью гормональных факторов, хотя многие симптомы пожилого возраста можно связать с гипофункцией половых желез, щитовидной железы, надпочечников и особенно гипофиза. Тем не менее все это лишь вторичные явления. Атрофия одной или более эндокринных желез не вызывает состояния идентичного со старостью. Давно известно, что в результате кастрации возникает евнухоидизм, но не старость. Гипофизальная кахексия (болезнь Симмонда) вызывает состояние, более всего напоминающее глубокую старость, но, несмотря на это, сильно отличается от нее. Наиболее вероятно, что инволюция эндокринных желез является не причиной, а результатом старческой инволюции всего организма. Понижение гормональной активности - это всего лишь удобная форма приспособления к общему ослаблению процесса обмена веществ в клетках. В опровержение данной теории, точно так же как и уверенности первых и последующих экспериментаторов и ее последователей, на сегодняшний день достоверно установлено, что стимуляция деятельности эндокринных органов в пожилом возрасте вызывает катастрофу в жизни всего организма.

Гипотезы, касающиеся первичной инволюции некоторых органов, научно обоснованы, поскольку, по-видимому, существуют органы, которые можно рассматривать как *locus minoris resistentiae*, т.е. место наименьшей устойчивости к разрушительному действию времени и первичным процессам старения. Такие рассуждения полезны для лечения и понимания некоторых специфических пато-физиологических процессов, происходящих в пожилом организме. Именно поэтому вопрос о том, какова причина старения организма, переходит в столь же трудный вопрос - а какова же тогда причина старения отдельных органов (часто не равномерная), влекущая за собой старость и/или смерть, в том числе и преждевременную.

Физико-химические гипотезы глубже проникают в сущность этих проблем. Многие неживые системы (например, коллоидные растворы, радиоактивные вещества и т. п.) так же подвержены "старению". Можно считать, что вселенная, также, стремится к равновесию энергетических потенциалов, становясь с каждым моментом "старее", а значит все умирает. Рубнер (1854-1932) еще в 1908 году указал на возможность

рассматривать процесс старения как результат прогрессивной дегидратации тканевых коллоидов [M. Rubner. Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstun und Ernährung. München - Berlin, 1908]. Он "оживляет" старую концепцию Галена, но в более современной форме, и говорит, что ослабление процессов обмена - это результат дегидратации коллоидов. Сходство этих двух гипотез разительно. Но никто, ни сам Рубнер, ни геронтологи и историки медицины более позднего времени, этого сходства почему то не заметили.

Дальнейшая формулировка коллоидной теории старения была сделана Г. Маринеско, О. Люмьером, В. Ружичкой и Ж. А. Медведевым. Так, Маринеско (1863-1938) изучал в 1919 году способность белковых коллоидов самопроизвольно и непрерывно уменьшать степень своей дисперсности и, таким образом, дегидратироваться. По его мнению, этот процесс является причиной старения живой протоплазмы [G. Marinesco. Mecanisme chimico-colloidal de la senilite et le probleme de la mort naturelle. - Rev. sci. (Paris), 1,673-679, 1914; Nouvelle contribution a l'etude du mecanisme de la vieillesse. - Bull. Acad. med. (Paris), 111: 761-772, 1934]. Люмьер показал бесспорную связь наступления зрелости коллоидов и старения протоплазмы [A. Lumiere. Theorie colloidal de la biologie et de la pathologie. Paris, 1922; Senilite et rajeunissement. Paris, 1932]. Он пытался также объяснить флокуляцией коллоидов различные патологические изменения, например, анафилаксию, изменения иммунитета, воспалительные процессы и т. д. Ружичка (1870-1934) предложил термин "гистерезис" для свойства коллоидов самопроизвольно становиться более устойчивыми, концентрированными, теряя при этом способность удерживать воду [V. Ruzicka. Beitrage zum Studium der Protoplasmahysteresis und der hysteresischen Vorgange, I. Die Protoplasmahysteresis als Entropieerscheinung. - Arch. mikr. Anat., 101, 459-482, 1924].

Чтобы объяснить процессы старения, большое внимание уделялось физическим свойствам клеточных мембран. Совсем недавно Т. Б. Робертсон, Д. Рейхинштейн и другие по-новому объяснили физико-химические процессы старения живых молекул и клеточных систем. [T. B. Robertson. The chemical basis of growth and senescence. Philadelphia, 1923; D. Reichinstein. Das Problem des Alterns und die Chemie der Lebensvorgange, 2nd ed. Zurich, 1940; A. de Gregorio Rocasolano, Physikalisch-chemische Hypothese iiber das Altern. Kolloidchem. Beih., 19, 441-476, 1924; N. R. Dhar. Old age and death from a chemical point of view. - J. phys. Chem., 30, 378-82, 1926; H. Lampert. Die kolloidchemische Seite des Alterns und ihre Bedeutung fur die Entstehung und Behandlung einiger Krankheiten. - Z. Alternsforsch., I, 96-114, 1938].

Тем не менее, все физико-химические гипотезы старения являются предметом острой критики, так как они не могут объяснить, почему молекулярные процессы старения не затрагивают оплодотворенные зародышевые клетки. Нет оснований проводить аналогию между старением живой протоплазмы и старением неживых коллоидных систем, так как живая материя непрерывно обновляется. Протоплазма является динамической системой по сравнению с неживыми коллоидными системами, которые по своей природе статичны. В живом организме каждая молекула существует лишь в течение определенного времени, а затем заменяется другой. Этот круговорот живой материи идет непрерывно. С неживыми коллоидными системами происходит

совершенно другое: эти системы состоят из стабильных молекул, изменяется лишь их взаимосвязь. Неживые структуры "стареют" не так, как живые организмы; они не разрушают сами себя и не восстанавливают сами себя из новых составных частей. Поэтому весьма вероятно, что старение живой материи, хотя в некоторой степени и сходно со старением неживых структур, регулируется особыми законами. Гистерезис коллоидов протоплазмы отличается от гистерезиса неживых коллоидных систем. Живая материя не является замкнутой системой, стремящейся к увеличению внутренней устойчивости, но открытой динамической системой, в которой и гистерезис, и другие изменения, по существу, являются результатом неполного восстановления молекул. Недавние исследования, проведенные с помощью меченых атомов и радиоактивных меток, показали, что круговорот живого вещества происходит быстрее, чем до сих пор думали, и что скорость его в пожилом возрасте уменьшается. Следовательно, старение можно считать специфическим биологическим процессом, который является результатом недостаточного и всегда более медленного восстановления не только макроскопических и микроскопических, но также и молекулярных структур.

Советский ученый А. В. Нагорный и его сотрудники (Буланкин, Никитин и др.) выдвинули комплексную химико-биологическую теорию старения. По мнению этих ученых, старение обусловлено внутриклеточной дифференциацией живой материи. Неустойчивые белки протоплазмы не регенерируются полностью, но постепенно вырабатывают более устойчивое, но менее жизнедеятельное состояние. В процессе старения увеличивается соотношение между метаплазматическими и активными протоплазматическими структурами. Теория Нагорного недавно подвергалась критике со стороны Медведева, который доказывает, что старение является скорее результатом некоторых специфических биологических процессов инактивации обмена, чем следствием самопроизвольных физико-химических изменений [А. В. Нагорный. Проблемы старения и долголетия. Харьков, 1940; Старение и продление жизни. М., 1950. Теоретические выводы Нагорного подверг критике Ж. А. Медведев в статье: "Теория проф. А. В. Нагорного о старении организма"). Физиол. журнал, 38, № 4, 523–529, 1952]. Югославский патофизиолог А. Зупанчич придерживается сходных взглядов, считая, что структура живых организмов во время их функционирования непрерывно изменяется, разрушаясь и восстанавливаясь одновременно, и что, в сущности, старение - это медленная потеря способности восстанавливать постоянно изменяющиеся структуры. С течением времени старый организм делается все менее и менее похожим сам на самого себя, постепенно теряет признаки живого существа и приближается к состоянию, напоминающему неживую систему [А. О. Zupancic. Uvod u opstu patofiziologiju coveka (Introduction to the general pathophysiology of man). Beograd, 1952].

В 20 столетии снова стала популярной старая теория, согласно которой старение стимулируется вредным воздействием космоса. Сейчас, однако, ни божества, желающие наказать смертных, ни благосклонные астрологические влияния небесных тел (средневековая концепция: старость - это воздействие планет на тело человека) не привлекаются

для объяснения этого. Кунце в 1933 году выдвинул гипотезу о вредном влиянии частиц космической и другой ультрарадиации, которые постоянно бомбардируют живые организмы, разрушая ядра их клеток [Kunze. *Forschung und Fortschritte*, 9, 25, 1933. Cf. M. Burger. *Op. cit.*]. Подобная теория была развита в 1957 году радиологом Г. Файлла, согласно которой старость, быть может, обусловлена накоплением необратимых нарушений, вызываемых спонтанными соматическими мутациями под влиянием различных мутагенных агентов, особенно ионизирующей радиации. Старость можно рассматривать как результат борьбы между влиянием вредных факторов и устойчивостью организма. Очень интересное математическое выражение этого положения дал немецкий физиолог А. Пюттер в 1921 году. Анализ этих работ дали биохимик К. Мишер и врач Г. Шломк [A. Putter. *Lebensdauer und Alternsfaktor*. - *Z. allg. Physiol.*, 19, 9-36, 1921. Cf. K. Miescher. *Op. cit.*, and G. Schlomka. *Ueber Ziele und Wege klinischer Altersforschung*. Festschrift M. Burger. Leipzig, 1955, 3-29]. Данная концепция гласит, что старение и смерть организма, как и распад радиоактивных веществ, подчиняются сходным математическим законам.

Большинство гипотез 20 века связывают процессы старения с физическими законами необратимости ряда процессов и с физической тенденцией к увеличению беспорядка среди молекул. Так, в 1924 году чешский физиолог Ружичка усиленно подчеркивал, что гистерезис протоплазмы можно рассматривать как следствие термодинамического закона энтропии [V. Ruzicka. *Beitrage zum Studium der Protoplasmahysteresis und der hysteretischen Vorgange*, I. Die Protoplasmahysteresis als Entropieerscheinung. - *Arch. mikr. Anat.*, 101, 459-482, 1924].

Шведский биохимик Г. фон Эулер в 1951 году высказал мысль о том, что старость - это результат увеличения энтропии гормональных реакций, особенно в макромолекулах гормонов гипофиза. Термин "энтропия" понимается как анархия некоторых процессов, тенденция к беспорядку. В своей ценной книге о биологии старения, опубликованной в 1956 году, А. Комфорт пишет, что из всех общих теорий старения самой правдоподобной является теория, предложенная Биддером. Согласно Биддеру, старческий период не является частью природной схемы жизни животного, но скорее анархическим явлением, следующим за тем, что эта схема уже осуществилась. Комфорт выражает это так: "Старость - это типичный побочный процесс, но не как часть программы, а ослабление той силы, которая направляет эту программу" [A. Comfort. *The biology of senescence*. N. Y., 1956, 1964].

В 1930-х годах прошлого столетия было обнаружено, что целые хромосомы и их обломки по-разному ведут себя в клетках. Разорванные хромосомы сливаются друг с другом, перестраиваются и характеризуются нестабильностью. Тогда же предположили, что подобные различия обусловлены присутствием на концах хромосом специальных нуклеотидных последовательностей.

Концевые участки хромосом - теломеры были открыты в пятидесятые годы 20 века. Теломеры представляли собой повторяющиеся последовательности и наборы специальных белков, которые взаимодействовали с этими повторами и организовывали их в пространстве особым образом, образуя нуклеопротеидный комплекс -

теломерный гетерохроматин. Тогда же было предположено, а впоследствии и доказано, что в клетках эукариот генетическая информация хранится в линейных молекулах ДНК - в хромосомах. При делении клеток информация копируется и передается последующим клеточным поколениям. Тем не менее, поначалу функции теломер были неизвестны, как не была известна и последовательность входящих в их состав нуклеотидов.

В 1955 году В. Кун связывает наступление старости с изменениями в синтезе оптически активных веществ в организме. Согласно физическим законам, оптическая чистота определенных веществ в организме меняется, прогрессирует рацемизация, тогда как присутствие оптических антиподов определенных веществ серьезно нарушает обмен веществ, оказывая тем самым вредное влияние на организм [W. Kuhn. Optische Aktivitat und Begrenztheit der Lebensdauer. - Z. Altersforsch., 1. 325-41, 1939; Mogliche Beziehungen der optischen Aktivitat zum Problem des Alterns. - Experientia, II, 429-436, 1955].

Артур Корнберг (Arthur Kornberg) и его коллеги в 1955 году начали поиск фермента, синтезирующего ДНК. В 1956 году этот поиск увенчался успехом и был открыт фермент ДНК-полимераза, обеспечивающий удвоение молекул ДНК.

В 1961 году Леонард Хейфлик, в результате собственных лабораторных наблюдений обнаружил, что клетки имеют границы по количеству деления. Граница количества делений соматических клеток связана с сокращением длины теломер. Данная граница получила название предел или лимит Хейfliка (*Hayflick limit*). Чуть позже этот лимит был найден в культурах всех полностью дифференцированных клеток человека.

В начале 70-х годов было выдвинуто предположение о том, как работает фермент ДНК-полимераза. Было предположено, а впоследствии и обнаружено, что для того, чтобы начать работать, этот фермент должен присоединиться к синтезируемому другим ферментом праймеру - короткому сидящему на цепочке ДНК фрагменту РНК, который впоследствии удаляется. При этом ДНК-полимераза может двигаться по цепочке ДНК только в одном направлении - от 5'-конца к 3'-концу. В результате ДНК-полимераза не может полностью скопировать всю молекулу ДНК, так, как на одном из концов, к которому она прикрепляется, должен оставаться нескопированный фрагмент. На это впервые обратили внимание, независимо друг от друга, Алексей Матвеевич Оловников [Оловников А.М. 1971. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Доклады АН СССР. Т. 201. С. 1496-1499; Olovnikov A.M. 1973. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *Journal of Theoretical Biology*. V. 41. P. 181-190] и Джеймс Уотсон [(Watson J.D. 1972. Origin of concatemeric T7 DNA // *Nature New Biology*. V. 239. P. 197-201].

В 1970-х годах, в ходе исследований в теломерах некоторых организмов, были открыты повторяющиеся последовательности. И еще более актуальной стала предполагаемая Оловниковым концепция существования фермента, который может компенсировать "проблему концевой недорепликации".

Дальнейшие опыты, проведенные Джеком Шостаком, показали, что чужеродные фрагменты ДНК, внедренные в клетки дрожжей, способны

удваиваться, но, в отличие от собственной ДНК дрожжей, существуют в делящихся клетках недолго. А Элизабет Блэкберн освоила разработанные на тот момент методики секвенирования ДНК (чтения последовательности нуклеотидов) и установила, какая именно последовательность повторяется на концах хромосом у инфузории.

В 1980 году, Шостак и Блэкберн экспериментально показали, что именно теломеры защищают собственные хромосомы от деградации при неоднократном делении клеток. Шостак и Блэкберн, вслед за Оловниковым, предположили, что наращивание теломер обеспечивается определенным ферментом. Начались поиски этого фермента.

В 1984 году его смогла выделить Кэрол Грейдер, а в 1985 году Грейдер и Блэкберн впервые описали свойства открытого ими фермента. Обнаруженный энзим (фермент) был назван теломеразой.

Официально этот фермент был "открыт" только после его полного выделения и очистки в 1987 году. Э. Блэкберн и К. Грейдер установили, что он состоит не только из протеина, но и РНК, которая содержит ту же последовательность, что и теломера. Таким образом, РНК служит шаблоном для построения теломеры, в то время как белковый компонент фермента необходим непосредственно для ферментативной деятельности. Теломераза удлиняет ДНК теломеры, обеспечивая платформу, которая в свою очередь позволяет ДНК-полимеразам скопировать хромосому.

В 2009 году Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдер и Джеку Шостаку была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за открытие того, как теломеры и фермент теломеразы защищают хромосомы.

Дальнейшие исследования, проведенные во многих лабораториях, показали, что лишённые теломеразы клетки рано или поздно прекращают делиться и умирают. Так что, как и предполагал О. М. Оловников, теломеры оказались важным инструментом регуляции старения. А возникшая теория теломерного старения клеток стала ведущей концепцией, наиболее полно объясняющей многие основные процессы старения.

Существует более 200 различных теорий о причинах и сущности старения. Большинство из них можно связывать между собой и дополнять. Но заранее следует признать, что на сегодняшний день такой комплексный процесс, как старение, нельзя объяснить одной причиной, например, атрофией половых или других эндокринных желез, изменениями в клетках центральной нервной системы, отравлением кишечными токсинами, накоплением вредных продуктов клеточного обмена, цитоморфозом и ослаблением обмена и регенеративной способности, гистерезисом коллоидов протоплазмы, отложением кальция и атеросклерозом кровеносных сосудов, космическим излучением, увеличением энтропии и т.п. Ни одна из гипотез старения организма не решает данной проблемы в целом. Так, что вместо того, чтобы объяснять биологические процессы старения одной причиной, надо рассмотреть старение, как собирательный комплекс многих внешних и внутренних факторов. И хотя до сих пор не найден ответ на

вопрос - "Почему стареет организм?" - с научной и практической точки зрения лучше изучен вопрос - "Как возникают и протекают определенные процессы старения?".

Перед тем как рассмотреть данный комплекс причин и процессов старения, как уже говорилось на сегодняшний день, наиболее полно представленный в теломерной теории старения, рассмотрим другие, часто используемые теории старения.



Теории старения

Энтропийная теория старения

Поначалу люди даже не считали, что старение - это проблема, которую нужно решать. Ведь старение это само по себе разумеющееся явление. Стареют не только живые организмы, но также океаны и горы, планеты и звезды, галактики и сама Вселенная... Через несколько миллионов лет гора может стать пылью, а через несколько миллиардов лет Солнце станет холодным. Стареет абсолютно все. Организмы стареют, потому что этого требует сама природа физической Вселенной. Жизнь во Вселенной зависит от ее упорядоченности, структуры и организации. И наоборот, если беспорядка станет слишком много, жизнь не сможет поддерживать себя.

Немало конкретных теорий подпадают под общие представления энтропийного старения. Эти теории утверждают, что простейшего факта жизни о том, что все имеет предел усталости и изнашиваемости, вполне достаточно, чтобы объяснить процесс старения.

Вот примеры некоторых из этих теорий:

- Теория взаимопересечения гласит, что любое старение вызывается тем, что молекулы со временем связываются и пересекаются друг с другом, что мешает их нормальному функционированию.
- Теория гликирования сводит все старение к воздействию конечных продуктов гликирования (КПГ). Согласно этой теории молекулы глюкозы постоянно связываются с молекулами белков, тем самым вызывая накопление отходов в организме и как следствие потерю функциональности.
- Есть множество других представлений и объяснений, подобной

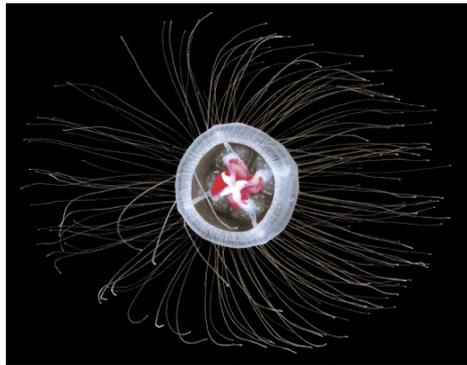
теории, называющих причиной старения накопление различных других отходов, например пигментированного липида липофусцина, накопление которого наблюдается во многих стареющих клетках.

- Одна из самых заманчивых вариаций на эту тему рассматривает повреждение не обычных молекул и ферментов, а самого важного для живых клеток набора молекул - ДНК. В этих теориях утверждается, что с течением времени ДНК постепенно накапливает в себе повреждения, и это мешает ей производить важнейшие белки. Постепенно клетка становится все менее функциональной, начинается старение, и в конце концов клетка полностью гибнет.

И хотя все эти теории основываются на прочном фундаменте того, что с течением времени неизбежно происходят повреждения, молекулы действительно связываются, отходы действительно накапливаются, и ДНК действительно повреждается, однако в этих теориях недооценивается невероятная сила и возможность клеточной регенерации. Да, истинным есть то, что некоторые клетки в нашем организме стареют и приходят в негодность, но одновременно с этим истиной есть и другое - другие клетки в том же организме и в тот же момент времени, и даже той же самой группы (дифференциации), остаются совершенно здоровыми, живут и размножаются без каких-либо ограничений. И это все происходит несмотря на космические лучи и изменение окружающей среды, накопление отходов и воздействие токсических нагрузок.

В течение миллиардов лет вся жизнь на Земле была одноклеточной, и эти отдельные клетки могли размножаться сколько угодно раз. На сегодняшний момент времени нельзя точно утверждать старели ли эти клетки или нет. Можно долго дискутировать на эту тему и приводить множество аргументов и контраргументов, но совершенно ясно, что с каждым репродуктивным циклом, с каждым делением клетки "биологические часы" новых возникающих молодых клеток запускались заново. Именно поэтому живые организмы восстанавливают и заменяют свои компоненты с потрясающей скоростью. После такой регенерации дочерние клетки молоды и здоровы. Одноклеточные организмы именно так и работают. При этом закон энтропии совершенно не нарушается. Это происходит потому, что Земля не является замкнутой системой и постоянно получает свет и энергию от Солнца. Ядерные реакции внутри Солнца генерируют энтропию с огромной скоростью, а живые организмы на Земле используют эту солнечную энергию, чтобы поддерживать свое существование. Нет такого физического закона, который 100% утверждал бы, что какой-нибудь организм, в условиях планеты Земля, не может жить и процветать бесконечно - по крайней мере, до тех пор, пока светит Солнце. Ярким примером этого утверждения может послужить способность процветать и оставаться в живых сколь угодно долго не только одноклеточным организмам. Сегодня на Земле мы знаем много живых организмов, которые стареют очень и очень медленно, а некоторые из них вообще умеют обращать старение вспять, обладая

"способностью бессмертия" - это медуза *Turritopsis dohrnii* и Hydra.

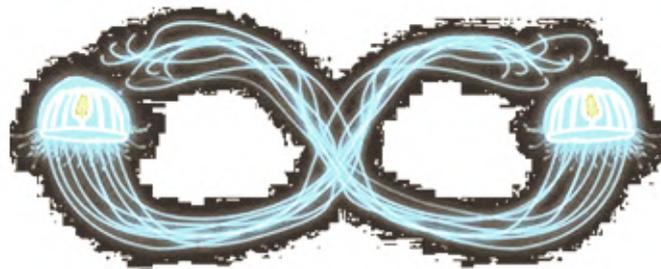


Turritopsis dohrnii



Hydra

Turritopsis dohrnii способна вернуться к состоянию полипа (простейшего). То есть умеет обращать старение назад к самой первой стадии жизненного цикла, а затем начать стареть снова. Опыты в лаборатории показали, что медуза способна "развиваться" в обратном направлении на любом жизненном этапе и этот процесс может повторяться бесконечное число раз!



Эта способность к перелому жизненного цикла наблюдается как реакция на неблагоприятные условия обитания (инстинкт выживания). Если что-то в жизни *Turritopsis dohrnii* пошло не так, она всегда может вернуться в свое "детство", чтобы попробовать все заново. В настоящее время это

единственный известный человеку живой организм на Земле, обладающий потенциалом для преобразования, равного которому нет во всем животном мире.

В лаборатории все наблюдаемые медузы смогли вернуться к состоянию полипа, хотя в естественных условиях наблюдать такое перерождение ученым не удавалось. Надо сказать, что содержание бессмертных медуз в искусственных условиях - это дело очень сложное. В настоящее время только одному ученому, Шин Кубота (Shin Kubota) из Киотского университета (Япония), удалось содержать группу медуз достаточно долго. По словам ученого за 2 года его колония полностью переродила сама себя 10 раз. Эксперимент продолжается и сейчас.

Животные из рода гидр, похоже, тоже не стареют. Даниэль Мартинес в 1997 году экспериментальным путем научно доказал гипотезу о теоретическом бессмертии гидры. Его эксперимент продолжался порядка 4 лет и показал отсутствие смертности среди 3-х групп гидр вследствие старения. Тем не менее, считается, что "бессмертность" гидр напрямую связана с их высокой регенерационной способностью [Martinez, D.E. (1998) «Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra.» *Experimental Gerontology* 1998 May;33(3):217-225].

К медленно стареющим видам животных так же относятся:

- Морской еж, крупные крабы, моллюски-устрицы и жемчужницы (беспозвоночные)
- Камбала, осетр, щука, акула, северный вид морского окуня (рыбы)
- Жаба, гигантская черепаха, крокодил (земноводные)
- Альбатрос, кайра, ворон (птицы)
- Наиболее крупные виды китов, голый землекоп, а также, по видимому, слепыш, летучая мышь и некоторые другие (млекопитающие)

Подведем итог этого блока

Существует целая категория теорий, которая пытается объяснить старение энтропией, описывая его в терминах усталости, износа, повреждений и накопления отходов. Эти теории можно принимать частично, так как полного объяснения они не дают. Фактом является то, что одни клетки и организмы гибнут из-за энтропии, а другие - нет. Это ярко подтверждают медуза *Turritopsis dohrnii* и гидра, а также некоторые другие животные, тем самым "подрывая" целостность энтропийной теории старения. Значит надо разбираться более детально и глубже.

Виталистская теория старения

Витализм (от латинского *vitalis* - жизненный, живой) утверждает, что объяснение всего живого не сводится только к протеканию каких-либо физико-химических явлений. Во всем живом действуют еще и особые "жизненные силы". Витализм - это очень давняя концепция, и ее корни уходят в классическую древность. Много веков назад, у просвещенных людей того времени, периодически возникали идеи о том, что мы стареем, потому что "в нас что-то заканчивается". Эту теорию называли виталистской теорией старения. Она описывалась в трудах древних

греков, например, Аристотелем, Гиппократом или Галеном. Суть витализма заключалась в том, что мы стареем из-за того, что что-то в нас держится лишь определенный промежуток времени, а потом мы умираем. Это что-то обозначили как некую "жизненную искру", которая возникает в момент зачатия и дает жизнь живой материи, а со временем или потому, что эта "жизненная искра" перестает гореть, мы превращаемся в неживую материю. "Жизненная искра" поддерживается "жизненной силой", которая регулируется за счет внешних факторов. Такие утверждения часто можно найти в дохристианском периоде. Например, в работах величайшего эрудита своего времени, философа, политика, астронома, географа, историка и учителя - Посидония. Постулатом его утверждений было то, что "жизненную силу" после "зарождающей искры" всем живым существам на Земле дает солнце.

В начале 18 века немецкий врач и химик Шталь развивал в медицине виталистическую теорию, известную под названием анимизма (от латинского *anima* - душа, дух). По утверждению Шталя главным для живого организма является его душа. Именно она управляет всем телом и не допускает его распада.

В 19 веке состоялись выдающиеся открытия химии и физики, и виталисты стали быстро терять своих сторонников. Например, в 1828 году Велер из неорганических веществ синтезировал мочевину, которая является азотсодержащим органическим веществом животного происхождения. Это противоречило виталистскому утверждению, что органические вещества могут возникать только с помощью "жизненной силы". А в 1897 году Бухнер получил из дрожжей ферментный экстракт и провел брожение сахаров в бесклеточной системе, то есть тоже без всякой "жизненной силы", тем самым опровергнув утверждения знаменитого французского микробиолога Луи Пастера, который считал, что разложение сахара (брожение, дыхание) - это особое свойство, данное "жизненной силой" живым клеткам.

Сильный удар по витализму нанесло открытие Рубнера, который в начале 20 века установил, что закон сохранения энергии действует и в органическом, живом мире. Это послужило тому, что в начале 20 века концепции "жизненной силы", также называемые *elan vital*, "жизненной искрой" или душой были просто отброшены современной наукой из-за отсутствия эмпирических доказательств, а в некоторых случаях и просто логики.

Однако надо сказать и о положительном значении витализма. Оно, в первую очередь состояло в стимулировании работ по изучению биологической информации о возникающих свойствах достаточно сложных систем. Определенные и пока не объяснимые специфические свойства живого современной наукой не отрицаются, но эти свойства представляются как естественное действие для наиболее сложно организованной материи. Можно сказать, как некий пороговый уровень сложности органических макромолекул. Это, прежде всего, относится к белкам и нуклеиновым кислотам, которые и являются той "причиной", которая регламентирует и регулирует как саму жизнь, так и ее качество. Понять эту "качественную специфику" и есть дальнейшая задача, и для этого необходимы достоверные знания. В настоящее время общее

мнение генетиков заключается в том, что они видят жизнь лишь как организованную матрицу, содержащуюся в самих генах. А уж если так хотите, то саму эту матрицу, можете называть "жизненной силой" [R. F. Weir, ed., *Genes and Human Self-Knowledge* (1994) P. 37].



Все подобные объяснения о т.н. "жизненной силе" можно, в общем, назвать гипотезами "быстротечности жизни". Самое очевидное из подобных объяснений - это "гипотеза сердцебиения". Ее основная суть заключается в том, что у каждого живого существа количество ударов сердца строго ограничено. Если не брать во внимание все сопутствующие жизненные факторы и обстоятельства, то сердцебиение, приближаясь к своему критическому пределу, создает условия к тому, что организм стареет, а достигнув определенного предела - умирает. Если брать эту теорию как основополагающую, то можно частично объяснить одну из самых очевидных аномалий старения - это то, что не все организмы стареют с одинаковой скоростью.

И хотя теория о "жизненной искре" и "жизненной силе" на сегодняшний день не признается, забывать о ней полностью не стоит. Поддержанию этих понятий способствуют очень большие и пока не разрешенные трудности в понимании принципов работы мозга, векторов эмбрионального развития, направленного и "целесообразного" характера биологической эволюции. Именно поэтому "общая идея" данной теории - осталась. Просто она приняла более современные формы и трактовки.

Подведем итог этого блока

Главное заблуждение в виталистских рассуждениях о процессе старения, возникающего в связи с тем, что в организме заканчивается какой-либо важный компонент (неважно, удары сердца, митохондрии или гормоны), состоит в том, что после таких рассуждений сразу возникают некоторые вопросы, на которые в рамках только одной данной этой теории невозможно дать ответы:

- Так в чем же, в данном случае, кроется причина старения?
- Если старение вызвано изменениями в митохондриях - что тогда вызывает эти изменения? (о митохондриях и процессах в них, приводящих к старению, поговорим более детально немного позже)

- Если старение вызвано ограниченным количеством ударов сердца - как, чем и почему такое ограничение программируется для каждого отдельного индивидуума?
- Если старение вызывается функциональными потерями эндокринной системы, например, ключевая эндокринная железа теряет жизненную силу - что же тогда заставляет это делать саму эту ключевую железу?
- Старение у всех разноограничено - так что же тогда регулирует или управляет этим ограничением?

Эволюционное и видо-специфичное старение

Эта теория зародилась когда Рассел Уоллес (Russell Wallace), знаменитый эволюционист, работавший с Дарвином, выдвинул идею о том, что долголетие, превышающее возраст потомства невыгодно для видов. Дети и родители конкурируют за ресурсы. Такое утверждение может свидетельствовать в пользу идеи о генетически-программируемом старении. Дополнительным аргументом в пользу генетически-программируемого старения является, например, программируемое кортикостероидное опосредованное саморазрушение лосося после его нереста. Но как заметил биолог Герман Медавар (Herman Medawar): "Если бы не было старения, то не было бы необходимости и в размножении".

Широкий диапазон продолжительности жизни разных видов кажется убедительным доказательством того, что старение генетически предопределено. Слон живет в 10-20 раз дольше, чем мышь, но число сердцебиений у них в течение жизни одинаковое. Просто у слона их 30 в минуту, а у мыши 300. Оба эти вида делают 200 млн. дыхательных движений. Оба имеют метаболический потенциал около 200 ккал (он характерен и для других млекопитающих, но у человека он равен приблизительно 800 ккал, так как человеческий мозг использует больше энергии, чем любой другой орган). Геронтологи, которые сравнивали продолжительности жизни различных видов, объясняют это противоречие тем, что у приматов проводить корреляцию продолжительности жизни и веса гораздо правильнее, чем корреляцию продолжительности жизни с массой мозга.

Значимые характеристики вида и уязвимость для хищников, также влияют на продолжительность жизни. А конкуренция особей одного вида за партнеров и жизненноважные ресурсы еще более важна, чем хищники и другие опасности. Эволюционные силы позволяют развиваться более сильным и устойчивым особям. В некоторых случаях это подразумевает и оставление как можно большего числа потомков. Выживание генов лучше всего обеспечивается увеличением продолжительности жизни и репродуктивного периода у "репродуктивно успешных" взрослых особей. Животные с "хорошо сконструированными" клетками могут жить несколько столетий. Кстати человеческие стволовые клетки так же теоретически могут жить сотни и даже тысячи лет, если усилить продукцию ферментов ДНК-репарации и теломеразы, а также контролировать действие антиоксидантных ферментов!

Подведем итог этого блока

Если старение это продукт действия сил эволюции, то оно должно быть программируемым. Но большая часть живых организмов гибнет от несчастных случаев, конфликтов и болезней, и в этих условиях кажется сомнительным, что старение предопределено эволюцией. С другой стороны, уже начиная с ранних стадий старения, снижается способность к выживанию. Возможно, именно таким образом происходит эволюционная селекция против "старых особей".

И хотя эволюционные биологи проводят эксперименты по искусственной селекции для определения роли эволюции в детерминации продолжительности жизни, к сожалению, такие разносторонние исследования проводятся лишь на лабораторных моделях. Подобные исследования на людях сильно затруднены в силу биологических причин, так, как невозможно в полной мере проследить столько поколений людей.

Если же говорить о самой теории эволюционного и видо-специфичного старения, то надо признать, что она мало конкретизирована и на сегодняшний день представляет обобщение многих других теорий, хотя и появилась раньше, чем, например, свободнорадикальная или теломеразная теории.

Свободнорадикальная теория старения.

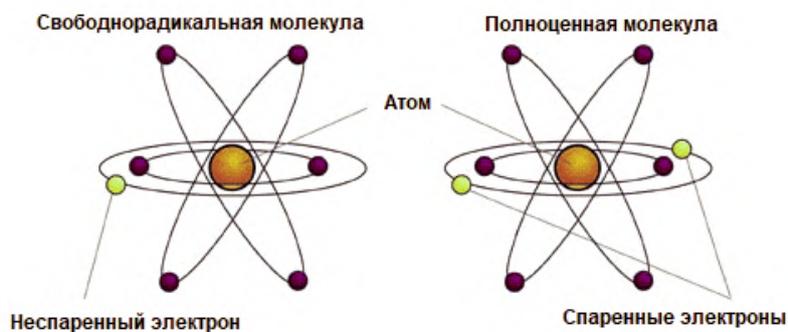
Одним из современных ответвлений виталистской теории старения, заслуживающим внимания является свободнорадикальная теория старения. Данная теория утверждает, что старение происходит из-за накопления с течением времени повреждений в клетках, которые были нанесены свободными радикалами [Harman D. The aging process. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 1981. - Vol. 78, no. 11. - P. 7124-7128]. Эта теория была выдвинута Денхамом Харманом (Denham Harman) в 1956 году. Сторонники этой теории считают, что накопление повреждений в результате воздействия свободных радикалов и оксидативного стресса приводит к возрастзависимому повреждению тканей, канцерогенезу и/или к старению. Свободные радикалы также могут повреждать нуклеиновые кислоты, белки и липиды.

Свободнорадикальная теория имеет огромное число ярых сторонников и столько же ярых противников. Интернет и другие источники переполнены информацией о свободных радикалах. В знаменитой биомедицинской базе данных PubMed хранится 164567(!) статей о свободных радикалах. Исследованиями этой проблемы занимаются во многих научных центрах по всему миру. Объем информации настолько велик, что обзреть все не представляется возможным. Тем не менее, в этом материале мы проведем некий общий срез касательно этой темы в контексте именно старения организма.

Так что же это такое - эти свободные радикалы?

Представьте себе ядро атома, которое окружено электронными орбиталями, каждая из которых содержит максимум по 2 электрона с

разными спиновыми квантовыми числами. Атом водорода имеет одну внешнюю орбиталь, атомы азота, углерода и кислорода имеют по 4 внешние орбитали, захватывающие 8 электронов. Атомы более стабильны, когда их орбитали заполнены полным количеством электронов. Свободные радикалы - это высокоактивные молекулы или атомы, имеющие неспаренные электроны на внешней орбитали.



Свободные радикалы имеют естественное происхождение. Это побочный эффект метаболизма, особенно метаболизма, происходящего в наших митохондриях.

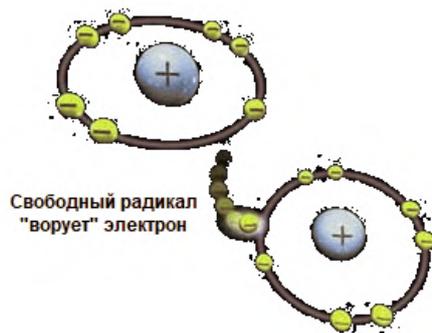
Митохондрии - это "энергетические станции" клеток. Подобно мощным ядерным реакторам, митохондрии вырабатывают большое количество энергии. Как и в ядерных реакторах, в них при этом также возникает много опасных отходов. Как же устроены эти реакторы?

Митохондрии выглядят как вытянутые пузырьки внутри клетки, отделенные от остального ее содержимого двумя тонкими мембранами. Эти мембраны состоят из липидов и гидрофобных белков (жирных, нерастворимых в воде молекул), и являются главным и очень важным элементом в процессе "клеточного дыхания". Они похожи на тонкие масляные пленки, которые непроницаемы для большинства водорастворимых молекул и ионов. Мембраны митохондрий играют важнейшую роль в жизни клетки. Внешняя мембрана митохондрий - гладкая, а внутренняя имеет большое количество складок. Такое странное устройство мембран необходимо митохондриям, чтобы увеличить площадь внутренней мембраны. Ведь именно в этой мембране, прочно засев в ее жирной толще, находятся белки-ферменты, осуществляющие дыхание, т. е. окисление питательных веществ.

Дыхательные ферменты работают подобно миниатюрным насосам. Сжигая "топливо", ферменты перекачивают электроны с одной стороны мембраны на другую, а в обратную сторону перекачивают ионы водорода. Электроны - отрицательно заряжены, а ионы водорода - положительно. В результате постоянных подобных переходов зарядов, внутренняя мембрана митохондрии заряжается как конденсатор (внутри митохондрии получается отрицательный заряд, т.е. - минус, а снаружи - плюс). Сама же жирная мембрана является хорошим электрическим изолятором и надежно удерживает высокое напряжение. К сведению - напряженность электрического поля на

внутренней стороне мембраны превышает 200 киловольт на сантиметр! Затем энергия, накопленная в виде разности потенциалов на внутренней мембране митохондрий, используется для синтеза "энергии клетки" - аденозинтрифосфата (АТФ). Полученные молекулы АТФ покидают митохондрии, распределяются по всей клетке и используются везде, где необходимо провести энергозатратную химическую реакцию, будь то синтез ДНК, РНК или белков, транспорт ионов или питательных веществ в клетку или из нее, движение внутриклеточных органелл и т.д. При этом АТФ расщепляется с выделением необходимой энергии, а продукты этого распада отправляются обратно в митохондрии, чтобы там, на внутренней мембране, вновь соединиться в АТФ в процессе "клеточного дыхания". Для миниатюрной митохондрии это эпически масштабный процесс. Посудите сами, у взрослого человека в день образуется порядка 40 кг АТФ. АТФ в клетке является посредником между веществами, которые мы потребляем (чтобы получить необходимую для жизни энергию), и разнообразными биохимическими реакциями, в которых эта энергия используется.

Некоторые из белков-ферментов, которые сидят на внутренней мембране митохондрий и осуществляют процесс дыхания, делают это не совсем "чисто". То есть в ходе окисления питательных веществ получаются весьма вредные побочные продукты - активные формы кислорода (АФК). В силу своей химической неустойчивости и высокой реакционной способности АФК быстро и агрессивно реагируют практически с любыми органическими молекулами. В первую очередь это липиды и белки. Или, например, при сжигании метаболического топлива (глюкозы) создаются заряженные молекулы, которые нарушают работу других молекул. Такие заряженные молекулы являются радикалами. Подавляющее большинство радикалов создаются внутри митохондрий и остаются в них, не имея возможности вырваться и повлиять на важнейшие молекулы наших клеток, на ДНК или на гены. А вот радикалы, которым удается вырваться из митохондрий, становятся свободными, и некоторые из них способны повреждать ДНК, мембранные липиды и важнейшие ферменты. Даже один-единственный такой "зловредный", агрессивный радикал может начать цепную реакцию окисления, в результате которой поврежденная молекула липида сама становится радикалом. Затем она по той же самой схеме повреждает следующую молекулу и следующую, и следующую, ... и так до тех пор, пока очередной радикал не встретит молекулу-антиоксиданта, способную прервать этот порочный круг. Если же это не случится, дело может дойти до повреждения ДНК, что особо опасно, так как может привести к искажению программы синтеза белков. В результате этого в клетке начнут появляться дефектные белки, мешающие ее нормальной жизни.



Повреждения белков, на первый взгляд, не должны быть серьезной угрозой для клетки. Обычно большая часть белков постоянно портится, утилизируется и синтезируется вновь. Это норма. Однако есть белки, например коллаген хрящей или сухожилий, или кристаллин в хрусталике глаза, которые очень слабо заменяются, а так как повреждения в них накапливаются в процессе клеточного деления, то с возрастом приводят к целому ряду неприятностей из списка признаков старения. В норме деление клеток жестко контролируется целым набором генов. Однако случайные повреждения ДНК могут приводить к мутациям и поломкам в механизме как контроля деления, так и передачи информации.

Что же получается в итоге? В митохондриях клеток нашего тела в процессе дыхания вырабатываются радикалы которые, если конечно вырвутся за пределы мембраны, медленно, но верно отравляют сами клетки и вызывают их гибель. Это касается практически всех клеток, но особенно актуально для таких энергоемких органов, как мозг, сердце и мышцы. С течением времени скорость гибели клеток возрастает. Способность же регенерироваться у этих органов очень и очень низкая. Способность заменять погибшие клетки новыми, с возрастом так же не растет. Она даже наоборот уменьшается. Все это вместе приводит к потерям клеточного деления и падению количества полноценных, активных клеток. В свою очередь это ведет к снижению работоспособности органа и увеличению вероятности его отказа при стрессовой нагрузке или другой ситуации, при которой ранее подобные сбои или отказы не наблюдались. А увеличение вероятности отказа системы с возрастом - можно назвать старением. Ну вот и славно! Хорошо, что ученые разобрались с причинами старения и все оказалось так гладко и просто.

Но к сожалению - не все так просто. Увы, причин для споров пока еще много, и количество их весьма внушительно. Дело в том, что, как любая научная концепция, вышеописанная гипотеза о роли митохондрий и АФК в процессе старения - это всего лишь одно из нескольких существующих объяснений. Необходимо более подробно разобраться в экспериментально установленных фактах, на которых эта научная концепция базируется.

Предварительно подытожив все вышеизложенное можно сказать:

- Любые молекулы или атомы, содержащие один или несколько неспаренных электронов на внешнем электронном уровне,

находящиеся вне митохондрий являются свободными радикалами.

- Атомы или небольшие молекулы, являющиеся свободными радикалами, более нестабильны, чем большие. В силу своей природы небольшие свободные радикалы являются очень реакционноспособными.
- Накопление большого количества повреждений в клетках, вызванных свободными радикалами, приводит к нарушению нормальной работы клеток, к мутациям, а так же к возникновению различных заболеваний, и лишь уже как следствие всего этого к вероятности преждевременного старения и/или смерти.

Вначале среди ученых бытовало мнение, что свободные радикалы слишком нестабильны, чтобы постоянно существовать в биологических системах, но старение - это ведь постепенное (со временем) накопление в организме разнообразных, возникших вредных изменений, которые увеличивают вероятность заболевания и смерти. Начиная от 1954 до 2009 года, свободнорадикальная теория опиралась на два основных заключения:

- Продолжительность жизни обратно пропорциональна уровню метаболизма, который, в свою очередь, зависит от уровня потребления кислорода - это т.н. теория "темпа жизни".
- Взаимосвязь токсичности кислорода при высоком давлении и радиационной токсичности со свободными радикалами кислорода - это заключение основывалось на наблюдениях, проведенных в медицинском центре Университета Небраски, Омаха, США [Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009. // Biogerontology. - 2009. - Vol. 10, no. 6. - P. 773-781].

Было предположено, что свободные радикалы, образующиеся в результате клеточного дыхания, могут приводить к накоплению мутаций в ДНК, что в дальнейшем может приводить к потере организмом его функциональности и последующей смерти. Позднее, свободнорадикальная теория была расширена, включив возрастную патологию, а так же клеточный апоптоз и некроз.

От 1972 года свободнорадикальная теория старения начала модифицироваться в митохондриальную теорию старения. И как отдельная митохондриальная теория развития, старения и злокачественного роста впервые была предложена в 1978 году [Lobachev A.N. Role of mitochondrial processes in the development and aging of organism. *Aging and cancer*, Chemical abs. 1979 v. 91 N 25 91: 278, 1978, с. 48. и Лобачев А. Н. *Биогенез митохондрий при дифференциации и старении клеток*, ВИНТИ 19.09.85, №6756-B85 Деп., 1985, с. 28]. Эта теория не была связана со свободными радикалами. Затем в 1980 году Микелем с соавторами была предложена свободнорадикальная митохондриальная теория старения [Miquel J, Economos AC, Fleming J, et al. *Mitochondrial role in cell aging*, *Exp Gerontol*, 15, 1980, P. 575–591].

Примером исследования, подтверждающего митохондриальную теорию старения, может служить работа, где было показано увеличение

продолжительности жизни у мышей при гиперпродукции митохондриальной каталазы - фермента, разлагающего перекись водорода на воду и кислород. Перекись водорода, не будучи нейтрализованной, способна разлагаться с образованием гидроксил-радикала, накопление которого, согласно свободнорадикальной теории, может приводить к старению [Schriner S. E., Linford N. J., Martin G. M., Treuting P., Ogburn C. E., Emond M., Coskun P. E., Ladiges W., Wolf N., Van Remmen H., Wallace D. C., Rabinovitch P. S. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. // Science (New York, N.Y.). - 2005. - Vol. 308, no. 5730. - P. 1909-1911].

В своей сегодняшней форме, теория утверждает, что активные формы кислорода, продуцируемые митохондриями, повреждают биологические макромолекулы (митохондриальную ДНК, липиды и белки). Эти повреждения вызывают мутации, приводящие к повышению уровня продукции активных форм кислорода и их накоплению в клетке.

Радикалы в организме человека делятся на природные и чужеродные.

- Природные радикалы можно разделить на первичные (полезные - семихиноны, супероксид и нитроксид), вторичные (повреждающие - радикал гидроксила и радикалы липидов) и третичные (радикалы антиоксидантов).
- Чужеродные радикалы возникают в результате воздействия ионизирующего, ультрафиолетового и лазерного излучения в результате метаболизма ксенобиотиков (образование вторичных радикалов под воздействием промышленных токсинов, а также некоторых лекарств).

Существуют и другие модификации свободнорадикальной теории старения.

Митохондриальная свободнорадикальная теория весьма авторитетна. Нельзя отрицать тот факт, что некоторые из важнейших изменений, происходящих в стареющих клетках, непосредственно вызываются свободными радикалами и повреждениями, которые они наносят. Когда наши клетки стареют, в них происходят четыре важных изменения, связанных со свободными радикалами:

- Первое изменение - это рост производства свободных радикалов. Молодые митохондрии производят меньше свободных радикалов и много энергии. Однако, в старых клетках на единицу произведенной энергии приходится больше свободных радикалов. А чем больше появляется свободных радикалов, тем больше и повреждений.
- Второе изменение - это улавливание. Большому количеству радикалов в стареющих клетках удается стать свободными, вырвавшись из митохондрий в другие части клетки, в том числе и в ядро. Это происходит, потому что липидные мембраны, из которых состоят стенки митохондрий, с возрастом становятся "дырявее" и "дырявее".
- Третье изменение связано с элиминацией свободных радикалов. В молодых клетках "уборщики" свободных радикалов эффективно захватывают их. В старых же клетках вырабатывается меньше уборщиков, соответственно свободных

радикалов остается больше, и они наносят более значимый урон.

- Четвертым изменением является то, что старые клетки утрачивают способность восстанавливать поврежденные участки повреждения, нанесенные свободными радикалами, так что стареющие клетки не только получают больше повреждений от свободных радикалов, из-за повышенного их производства и проблем с улавливанием и уборкой, но и медленнее восстанавливают эти повреждения. А в случае сокращения клеточных делений замедляется не только скорость восстановления и скорость замены, но и сама количественная возможность такого восстановления и замен, для последующих клеточных генераций.

Все четыре изменения взаимосвязаны между собой, и в результате создают замкнутый круг, при котором стареющие клетки начинают функционировать все хуже и хуже. Конечно, очень хотелось бы считать этот лавинообразный процесс метаболических повреждений причиной старения, но на самом деле подобные выводы ничем не обоснованы. Свободнорадикальная теория объясняет многое из того, что происходит при старении клетки, но не объясняет причины всех этих изменений.

- Почему производство, улавливание, элиминация и восстановление (четыре процесса связанных со свободными радикалами) меняются с возрастом?
- Из-за чего этот процесс неконтролируемо усиливается?
- Почему в некоторых клетках, например, человеческих гамет (половых клетках), подобных изменений не наблюдается, несмотря на непрерывную линию наследования, уходящую на несколько миллиардов лет назад?
- Почему свободным радикалам хватает всего нескольких лет, чтобы необратимо повредить одни клетки, а вот с половыми клетками или с одноклеточными организмами они ничего не могут сделать в течение миллиардов лет?

Это вопросы, однозначных ответов на которые пока нет...

Так же надо отметить, что полное уничтожение свободных радикалов (если такое в принципе возможно) стало бы катастрофой для нашего организма. Ему необходимы свободные радикалы, чтобы выжить. Они используются для модулирования экспрессии генов. Если мы уменьшим концентрацию свободных радикалов в здоровых клетках, то изменятся паттерны экспрессии генов, и клетка станет менее функциональной.

Даже если считать свободные радикалы одной из движущих сил процесса старения, то нельзя забывать, что они играют и полезную роль в физиологии организма. Например, иммунная система использует свободные радикалы в высокой концентрации, как биологическое оружие, чтобы атаковать "чужаков" - бактериальные инфекции и микробы. Показано, что небольшие концентрации свободных радикалов зачем-то необходимы для деления клеток, или для процессов дифференцировки стволовых клеток в специализированные клетки

соответствующих тканей. Свободные радикалы необходимы для еще целого ряда нормальных проявлений жизнедеятельности, в частности, для синаптической пластичности или познавательной деятельности мозга. Кроме того, микроколичества свободных радикалов служат для передачи ряда сигналов от одной клетки к другой. Это далеко не весь список полезных действий свободных радикалов. Таким образом, наряду с "мрачной" функцией свободных радикалов, как участников самоубийства отдельной клетки или даже индивида в целом, эти же самые свободные радикалы оказываются необходимы для организма. Поэтому постоянно, и в больших количествах проводить их нейтрализацию, приемом внешних антиоксидантов, мягко говоря, нецелесообразно. Применение обычных антиоксидантов, тем более в ударных дозах, нередко приводит к разбалансировке жизненно важных функций. Более того, надо отметить, что ни один обычный антиоксидант до сих пор не смог не только предотвратить, но даже сколь бы то ни было серьезно замедлить старение. А некоторые антиоксиданты вообще приводили к обратному эффекту, уменьшая продолжительность жизни. Тем не менее, очень часто навязывается мысль о том, что антиоксиданты, как вещества нейтрализующие АФК и предотвращающие их разрушительное окислительное действие на другие молекулы, должны быть идеальными кандидатами на роль "лекарства от старости". Надо понимать, что это не так. Нет, конечно же, умеренное применение антиоксидантов полезно и необходимо, но только не для замедления процесса старения.

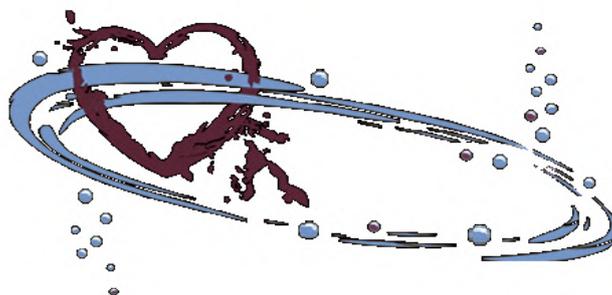
Проблема заключается еще и в том, что липидные мембраны плохо проницаемы для антиоксидантов, растворимых в воде, например аскорбиновой кислоты (витамин С). А жирорастворимые антиоксиданты, наоборот, скапливаются в липидных мембранах, но, помимо мембраны митохондрий, попадают и во все прочие мембраны клетки, а также в жировую ткань. В результате для эффективного действия в дальнейшем, требуются более высокие концентрации антиоксиданта, а его неспецифическое накопление во всех мембранах клетки, а главное в жировом депо, приводит к серьезным побочным отрицательным эффектам. Для всех биологически активных веществ есть такое понятие как передозировка. У антиоксиданта она означает смену знака его эффекта с анти- на прооксидантный.

- Сегодня существует и нам предлагают большое множество антиоксидантов. Они бывают природные: витамин С, витамин Е, коэнзим Q, флавоноиды зеленого чая, резвератрол из красного вина, и прочие, прочие, прочие.
- Бывают и синтетические, например, N-ацетилцистеин, идебенон, тролокс и др.

С 60-70-х годов 20 века начался настоящий бум антиоксидантов. Какие только магические свойства им не приписывали и куда только их не добавляли! Отголоски этого бума все еще ощущаются и сейчас. Достаточно посмотреть на рекламные предложения различных фирм: "Новейшая антиоксидантная косметика!", "Биологические активные добавки на основе антиоксидантов!", "Бальзам-ополаскиватель или шампунь с антиоксидантами зеленого чая!" и так далее.

Но давайте задумаемся и просто вспомним о такой обычной вещи, как например, прием витамина С. Аскорбиновую кислоту (витамин С), а значить и антиоксидант все дети периодически получали с малых лет. А в некоторых случаях это надо было обязательно делать, минимальными курсами по 1 месяцу 3 раза в год. И что же произошло ... по отношению к старению? Надо честно признаться, ничего. Мы все равно чувствуем, как ощутимо стареем, пройдя 50-55-летний рубеж, по крайней мере по сравнению с тем, как мы это ощущали в более раннем возрасте. И витамин С здесь не помогает, даже если он постоянно принимался все эти годы.

До сих пор очень многие люди для простоты считают что внутри тела есть свободные радикалы и они очень "плохие", потому что им так сказали, а они просто взяли все на веру. А если просто добавить антиоксидант, то клетке должно стать лучше. Да что там лучше - она просто сразу "помолодеет". К глубокому сожалению, все это, увы, не так. Поэтому, несмотря на то, что уже с 60-х годов твердят о "ключевой роли" активных форм кислорода в старении, решить эту проблему с помощью антиоксидантов не удалось. Это не значит, что антиоксиданты совершенно бесполезны. Ни в коем случае! Есть ряд состояний, когда в клетке и даже в ткани вокруг нее происходит настоящий взрыв продукции свободных радикалов. Например, при инфаркте миокарда. И тогда крайне полезно "залить этот пожар" мощным антиоксидантом - например, коэнзимом Q. На его основе сделано много лекарственных препаратов, показанных людям с сердечными патологиями.



Но тем не менее необходимо понимать, что:

Старение - это не взрыв и не быстрый процесс!

Оно больше похоже на медленное и деликатное тление!

И очень важно, чтобы это тление не разгоралось в большой костер!

Подведем итог этого блока

Надо сказать, что свободнорадикальная митохондриальная теория старения получила широкое признание в научном сообществе. Тем не менее, из-за ряда противоречащих ей наблюдений, она подвергается заслуженной критике. Среди противников этой теории есть например Рендольф Хаус (Randolph Howes) или Антони Линнен (Anthony Linnane), который вообще в свое время был ее ярким сторонником, но потом

пересмотрел свои взгляды. Рендольф Хаус в 2006 году выпустил монографию "Свободнорадикальная фантазия: богатство парадоксов" [The free radical fantasy: a panoply of paradoxes. The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, USA. rhowesmd@direcway.com, Ann N Y Acad Sci. 2006 May;1067:22-6./ Публикация PubMed, PMID: 16803966 DOI: 10.1196/annals.1354.004], итогом которой стало его заявление о том, что: "Слишком преувеличенные прошлые ожидания и утверждения теории свободных радикалов были подавлены обширными рандомизированными, двойными слепыми, контролируруемыми человеческими исследованиями. Полувековые данные демонстрируют отсутствие предсказуемости, а утверждения теории не были подтверждены научным методом. Широкое использование антиоксидантов не смогло остановить нынешнюю пандемию ни рака, ни диабета, ни сердечно-сосудистых заболеваний, ни остановить или обратить вспять процесс старения".

Многие другие исследователи отдают должное роли этой теории в современной истории, но отмечают в ней некоторые ошибки. Они так же считают, что оценка уровня неконтролируемой агрессии свободных радикалов завышена, а широкое использование антиоксидантов не помогает в борьбе с пандемиями и старением. Например, для млекопитающих не было подтверждено увеличение продолжительности жизни ни при введении антиоксидантов, ни при гиперэкспрессии генов синтеза антиоксидантов. А при митохондриальных исследованиях на дрозофилах получены вообще противоречивые результаты [Lapointe J., Hekimi S. When a theory of aging ages badly. // Cellular and molecular life sciences : CMLS. - 2010. - Vol. 67, no. 1. - P. 1-8]. Также, у некоторых долгоживущих видов не наблюдается пониженного уровня продукции активных форм кислорода [Hekimi S., Lapointe J., Wen Y. Taking a "good" look at free radicals in the aging process. // Trends in cell biology. - 2011. - Vol. 21, no. 10. - P. 569-576].

Когда мы пытаемся замедлить старение, влияя на свободные радикалы, результаты получаются в лучшем случае неоднозначные. Конечно, есть немало хороших работ, которые говорят, что мы можем увеличить среднюю продолжительность жизни лабораторных животных, минимизируя повреждения клеток свободными радикалами, но нет никаких доказательств того, что с помощью манипуляций со свободными радикалами можно увеличить максимальную продолжительность жизни. Кстати, тот же аргумент применим и к дискуссиям об окислителях и антиоксидантах. В живых организмах окисление - это часть процесса пищеварения, при котором кислород вступает в реакцию с молекулами, производя двуокись углерода и воду и выделяя энергию. Многие думают, что окисление - это еще одна причина старения, но в реальности все сложнее. Мы просто не можем жить без окисления (и кислорода) и при этом нет вообще никаких доказательств, что антиоксиданты как-то влияют на процесс старения. Как и в случае со свободными радикалами, избыточное неконтролируемое окисление, безусловно, вызывает проблемы, но производство свободных радикалов и окисление - это неотъемлемая часть нашего обмена веществ. И ни то, ни другое не является настоящей движущей силой старения.

В любом случае, в свободнорадикальной теории есть рациональное зерно, но одновременно остается много неразрешенных вопросов,

например:

- Если данная теория верна, то почему антиоксиданты неэффективны?
- Как можно защитить клетку и организм в целом от оксидативного стресса?
- Как антиоксидантами активизировать внутренние резервы?
- Как определить тот лимит, после которого возникает рак, диабет, атеросклероз и прочие спутники старения?
- И наконец, как, когда и какие клетки начинают стареть, в результате оксидативного стресса и как предсказать этот процесс?

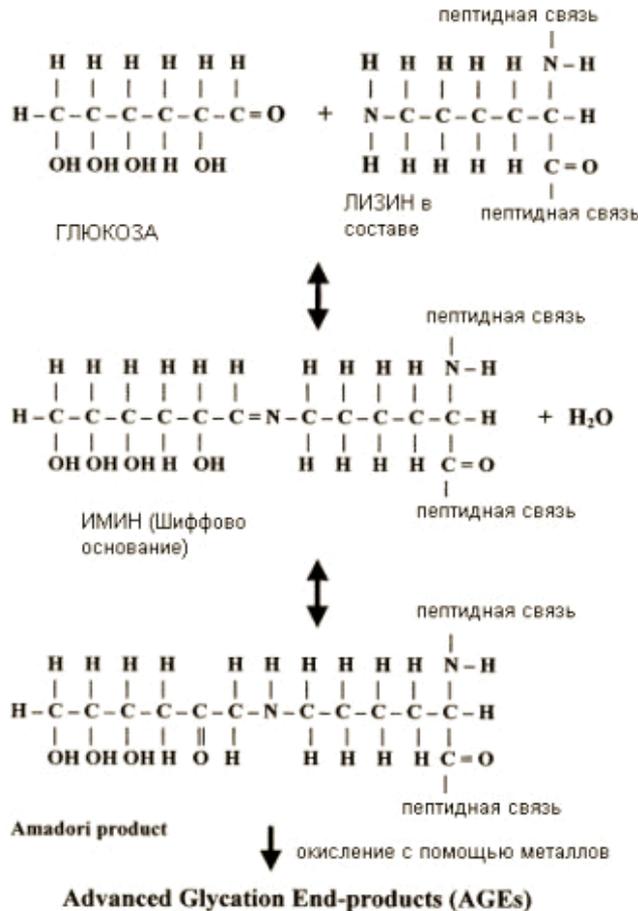
До тех пор, пока не получится предсказать, какие митохондрии, клетки и организмы будут стареть, а какие нет, мы не сможем сказать, что объяснили процесс старения данной теорией.

Так, что митохондриальная свободнорадикальная теория старения имеет описательную функцию, а вот предсказательной она не является.

ВНИМАНИЕ! Митохондриальную теорию часто выделяют отдельно из-за того, что митохондрия в клетке представляет собой как бы "государство в государстве", т.е. работает автономно, имеет собственный геном и играет ключевую роль в явлении оксидативного стресса, тем не менее контраргументы для этой теории такие же, как и для свободнорадикальной.

Теория гликозилирования белков

Белки могут повреждаться свободными радикалами и через гликозилирование (Glycation, Maillard reaction, non-enzymatic glycosylation). Это реакция, в которой восстановленные сахара присоединяются к белку без участия ферментов (присоединение к амино-группам лизина и аргинина, которые вовлечены в построение пептидной связи).



Amadori product - это кетоамин. Гликозилирование и образование Amadori product - это обратимые реакции, окисление же Amadori product с образованием AGEs - это необратимая реакция.

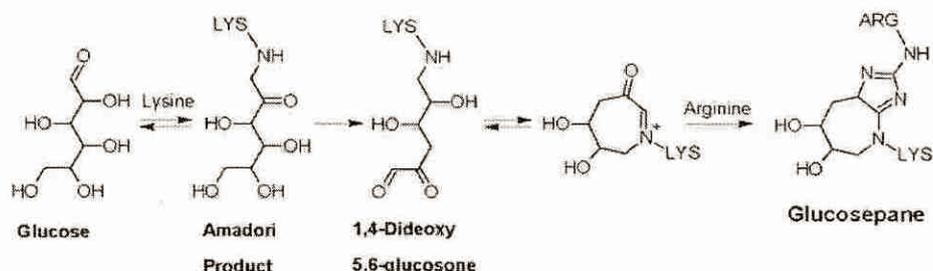
Здесь теория гликозилирования белков переплетается со свободнорадикальной теорией, так как при образовании AGEs в клетке в 50 раз возрастает содержание свободных радикалов. Образование AGEs с поперечными сшивками в коллагене сосудов вовлечено в возникновение атеросклероза и нефропатии при диабете, катаракте и болезни Альцгеймера [Allen TJ, Waldron MJ, Casley D, Jerums G, Cooper ME. Salt restriction reduces hyperfiltration, renal enlargement, and albuminuria in experimental diabetes. Department of Medicine, Austin and Repatriation Medical Centre, Heidelberg, Australia. Diabetes. 1997 Jan;46 (1):19-24. / PubMed PMID: 8971091 DOI: 10.2337/diabetes.46.1.19].

Коллаген - это часто встречающийся белок в организме млекопитающих. Поперечные сшивки в его структуре приводят к потере эластичности тканей, атеросклерозу, снижению функции почек, плохому заживлению ран, снижению жизненной емкости легких и катаракте.

Образование AGEs - это так же универсальный признак старения кожи. В экстрацеллюлярном матриксе стареющей кожи образуется продукт гликозилирования коллагена - глюкопан [David R. Sell, Klaus M. Biemel, Oliver Reihl, Markus O. Lederer, Christopher M. Strauch, Vincent M. Monnier. Glucosepane Is a Major Protein Cross-link of the Senescent Human Extracellular Matrix. 2005., Institute of Pathology, Case Western Reserve University, 2085 Adelbert Rd., Cleveland, OH, 44106].

Глюкозепан в 2 раза чаще встречается у диабетиков. При условии, что при диабете TGF- β индуцирует образование внеклеточного матрикса, и этот матрикс постоянно гликозилируется, легко понять, почему склеротические процессы усиливаются с возрастом.

Major Cross-link in Collagen



Чаще всего в гликозилировании участвуют:

- Глюкоза
- Галактоза (в 5 раз активней глюкозы)
- Фруктоза (в 8 раз активней глюкозы)
- Дезоксиглюкоза (в 25 раз активней глюкозы)
- Рибоза (в 100 раз активней глюкозы)
- Дезоксирибоза (в 200 раз активнее глюкозы)

Некоторые альдегиды, образующиеся при перекисном окислении липидов, гораздо активнее, чем сахара.

В институте Clinical Sciences Research Institute, University of Warwick проводятся исследования гликозилирования белков, его роли в повреждении клеток и старении. Защита митохондриальных белков от гликозилирования эндогенными дикарбоновыми соединениями, метилглиоксалом и глиоксалом предотвращает увеличение продукции свободных радикалов и действие оксидативного стресса на протеомы в течении жизни и в ходе старения у нематод. Это свидетельствует о том, что повреждение гликозилированием митохондриального протеома приводит к нарушению функционирования митохондрий, и далее - к оксидативному стрессу. В дальнейшем ученые надеются изучить белки, которые становятся мишенями для повреждения.

Подведем итог этого блока

Поперечные сшивки нарушают строение белков и мешают им выполнять свои функции, отсюда нарушение функций клеток и органов. Эта теория согласуется со свободнорадикальной теорией. Однако здесь имеет место и парадокс того - что первично? Гликозилирование или оксидативный стресс? Гликозилирование приводит к оксидативному стрессу, но при оксидативном стрессе увеличивается гликозилирование. На этот вопрос еще предстоит ответить, хотя большинство ученых склоняется к мысли, что первично все же гликозилирование. Многие в этой теории остаются непонятным:

- Почему гликозилируются те или иные белки?

- Есть ли порог повреждения, после которого клетка не может выполнять свои функции?
- Как предотвратить патологическое гликозилирование?
- Как регулировать гликозилирование?

В настоящее время исследования по этим вопросам продолжаются.

Гормональная теория старения

Идея, что старение вызывается гормональным дефицитом, остается довольно популярна. Самые ранние работы на эту тему появились в китайской медицине. В западной же медицине диагностика и лечение заболеваний связанных с гормонами - "расцвела" только в 21 веке. Эндокринология быстро стала как направлением науки, так и признанным клиническим методом. Но, как и в случае со многими достижениями медицины, к сожалению, за этим последовали необоснованные заявления и выдача желаемого за действительное.

Самые громкие заявления были связаны со старением в половой сфере. Их авторы использовали яички (реже - яичники) молодых животных. Пациентам давали эти половые органы в пищу, приживляли их либо делали инъекции из их экстрактов. Самым выдающимся лидером нового направления эндокринологии был Шарль-Эдуар Броун-Секар - всемирно знаменитый врач, практиковавший во Франции, Англии и США в середине 21 века. Он пытался убирать половое бессилие путем приема в пищу экстрактов обезьяньих яичек.

Позже появилась еще более причудливая антивозрастная терапия - пересадка яичек шимпанзе мужчинам и обезьяньих яичников женщинам. Врач Сергей Воронов делал эти операции по всему миру. В 30-х годах прошлого столетия подобные операции были настолько популярны, что французское правительство даже запретило охоту на обезьян в своих колониях. Спрос породил настоящий терапевтический бум, в результате которого Воронов даже пытался разводить обезьян, специально для трансплантационных целей. Похожие эксперименты проводились и в США, но там была популярна пересадка козлиных яичек.

На сегодняшний день распространена услуга комплексной, превентивной диагностики гормонов по анализу слюны. Данный анализ указывает на общее состояние эндокринной системы и ее влияние посредством: кортизола и гормона DHEA (как показателей андрогенной деятельности надпочечников), уровня мелатонина (недостаток вызывает бессонницу, утомляемость, депрессию) и некоторых других гормонов. При этом подобные тесты могут показывать лишь как меняется уровень гормонов в течение дня. Однако, как часто заявляют во многих "антивозрастных клиниках", подобные тесты помогают индивидуально подобрать гормональное лечение, например, с помощью кремов с микродозами биоидентичных гормонов или даже гормональных пластырей, предположительно, компенсирующих пониженную функцию эндокринной системы пациента. К этому довольно часто предлагается прибавить лечение гормоном роста (HGH) и

инсулиноподобным ростовым фактором (IGF-1). Однако, к примеру, никто точно не знает каким должен быть уровень гормонов в менопаузе, так, как нет никаких подтвержденных медицинских данных на эту тему.

- Так с чем тогда сравнивать полученные данные?
- Как оценить факторы старения, связанные с гормональными изменениями?

Тем не менее, до сих пор многие верят, что тестостерон и эстрогены могут обратить старение вспять. В определенной степени эта идея основана на эмпирических данных. Действительно, уровень этих стероидных гормонов уменьшается с возрастом, причем у большинства мужчин уменьшение проходит постепенно, и нет никаких общих возрастных критериев, а у большинства женщин оно более заметно и происходит после менопаузы. Распространенное мнение о том, что гормональное замещение снова сделает меня молодым (молодой) опровергается многими медицинскими данными. Советуем относиться к гормональной терапии очень и очень осторожно, поскольку эффективность этих методик не подтверждается наукой. Нет никаких клинических исследований на предмет побочных эффектов. Заявления о том, что гормонозамещающая терапия (ГЗТ) поможет почувствовать себя моложе основано, мягко говоря на плохой логике случайных результатов отдельных пациентов. Но для полномасштабного внедрения данной терапии, как терапии предотвращающей старение этого недостаточно.

Недавно на базе колледжа имени Альберта Эйнштейна в Нью-Йорке были проведены исследования, касаемые потенциальной пользы восполнения дефицита гормона роста. Ученые выяснили, что низкий уровень гормона роста у пожилых людей как раз, наоборот, может снижать риск возрастных заболеваний. Вот, что заявила София Мильман, после проведения исследований: "Гормон роста помогает метаболизму жиров и разглаживает кожу, однако подобный "голливудский тип долголетия" никак не поможет здоровью людей старшего возраста и стратегии Anti-Aging в целом"

Подведем итог этого блока

Гормональные изменения являются важной частью старения. Однако контролируют ли они скорость старения или являются следствием других изменений в организме пока доподленно неизвестно.

Так же маловероятно и то, что замещение гормонов у людей увеличит продолжительность их жизни, а скорее, наоборот - со временем такое замещение может быть опасным для них. И хотя некоторые врачи назначают гормон роста своим пациентам в качестве средства для омоложения, исследования не подтверждают целесообразности использования данного гормона для предотвращения старения.

Могут ли гормоны иногда иметь полезный терапевтический эффект? - Да, безусловно могут.

Могут ли гормоны замедлить, остановить или обратить вспять старение организма? - Нет!

Теория соматических мутаций, теория накопления повреждений ДНК, теория генных мутаций, ...

Все эти и подобные теории можно свести вместе и назвать теорией повреждений и репарации ДНК. Главная идея в них сводиться к тому, что старение развивается при нарушении генетических механизмов. Повреждение ДНК влияет на экспрессию генов, предотвращая транскрипцию ДНК в РНК или в результате повреждений появляется аномальный белок, который не может нормально функционировать. Так как многие мутации не являются летальными и сохраняются у делящихся клеток, то большинство исследователей, поддерживающих эти теории, склоняются к мысли, что повреждение ДНК важнее в процессе старения, чем мутации.

За 1 день в 1 клетке млекопитающего возникает около 200000 повреждений. Например: окисление, гидролиз, алкилирование, повреждения ионизирующим излучением или химическими веществами, удаление пурина или пиримидина (образование AP-сайта) повреждения вызванные температурным воздействием или гидролизом, и т.д.

Повреждениями, имеющими важное значение во временном периоде, являются разрывы ДНК. Они связаны с образованием AP-сайтов. Если AP-сайты не репарированы, то образуется одонитевой разрыв. Со временем, без должной репарации также образуются и двунитевые разрывы. Агенты, повреждающие ДНК, также повреждают и РНК, и свободные нуклеотиды. Модификация пула нуклеотидов - это один из важных факторов повреждения нуклеиновых кислот. В виде мононуклеозидов и нуклеотидов, пурины и пиримидины от 100 до 1000 раз более чувствительны к модификации, чем в составе ДНК и РНК, где они защищены спиральной структурой. Хотя ДНК- и РНК-полимеразы распознают поврежденные и модифицированные основания - это распознавание недостаточно и они могут встроить поврежденные нуклеотиды в строящуюся нуклеиновую кислоту. Конечно в повреждении ДНК не последнюю роль играет и оксидативный стресс. Однако в этом теория повреждения ДНК сочетается со свободнорадикальной теорией.

В 1963 году Л. Оргелем (L.Orgel) сформулировал все вышеизложенные факты в свою теорию ошибок, которую он описал в статье "Поддержание правильного синтеза белка и связь с процессом старения" [The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. Proc Natl Acad Sci USA. 1963 Apr;49:517-21. / PubMed PMID: 13940312 PMCID: PMC299893 DOI: 10.1073/pnas.49.4.517]. Она основывается на предположении, что основной причиной старения является накопление с возрастом генетических повреждений в результате мутаций, которые могут быть как случайными (спонтанными), так и вызванными различными повреждающими факторами (ионизирующая радиация, стрессы, ультрафиолетовые лучи, вирусы, накопление в организме побочных продуктов химических реакций и другие). Гены, таким образом, могут просто терять способность правильно регулировать ту или иную активность в связи с накоплением повреждений ДНК.

В то же время существует специальная система репарации, обеспечивающая относительную прочность структуры ДНК и надежность в системе передачи наследственной информации. За основу,

подтверждающую эти предположения, были взяты результаты опытов на нескольких видах животных, где была показана связь между активностью систем репарации ДНК с продолжительностью жизни. Было сделано предположение о возрастном ослаблении репарации при старении.

Подведем итог этого блока

Надо отметить, что роль репарации в случаях преждевременного старения и резкого укорочения длительности жизни "отчетливо выступает", прежде всего, при наследственных болезнях (прогерия, синдром Тернера, некоторые формы болезни Дауна и другие). В то же время имеются новые данные о многочисленных саморегуляторных репарациях ДНК. Эти данные используют как аргумент против гипотез ошибок. В статье под названием "Наука отрицает старость" французский исследователь Р. Россьон (1995) полагает, что в свете этих фактов теория накопления ошибок в нуклеотидных последовательностях требует пересмотра. Судя по всему, репарация не всегда приводит к 100% исправлению повреждений и не всегда решает вопрос клеточного старения.

Диетическая теория старения

Сразу надо сказать, что будет преувеличением утверждать о существовании некой особой, принятой или устоявшейся диетической теории старения. Тем не менее, о продлении жизни с помощью диеты написано множество книг и статей.

Опровергать все высказывания диетической теории старения не имеет смысла, стоит лишь подвести краткий итог на основании современных научных данных о диете и старении.

Главный совет авторов диетической теории старения звучит примерно так: "Употребляйте много овощей, фруктов и ягод" и не ешьте продуктов вызывающих повышенное окисление в организме, например, мясо. Однако даже килограмма щелочных продуктов, употребляемых каждый день, не будет недостаточно, чтобы остановить мощный биологический процесс клеточного старения. Безусловно, существуют доказательства того, что плохой рацион питания приводит к заболеваниям, а хороший может эти заболевания предотвратить, но нет никаких доказательств того, что даже самая хорошая диета может остановить старение или обратить его вспять. Здоровое питание действительно влияет на наше самочувствие, мышечную силу, скорость мышления и многие другие факторы улучшения качества жизни, но такое питание не может "подарить" продление жизни.

Совсем другое дело - если будем говорить об ограничении питания. Если принимать во внимание доказанный факт того, что ограничение питания является одним из главных факторов замедляющих выработку активных форм кислорода (АФК), которые являются наиболее распространенными свободными радикалами в организме, то можно говорить о том, что такое уменьшение может повлиять на скорость старения в определенных случаях.

Еще в 1934 году, Мэри Кроуэлл и Клайв Маккэй из Корнелльского университета, обнаружили, что с помощью строгого ограничения калорий ожидаемую продолжительность жизни лабораторных крыс удастся продлить вдвое. И хотя точных данных по людям или другим приматам не получено до сих пор, есть причины считать, что периодическое ограничение калорий действительно может замедлять клеточное старение, и даже возможно продлевать человеческую жизнь. Как известно в природе достать много калорий довольно трудно, или что бы их получать, надо и тратить их достаточно много. Мы же с вами (люди), благодаря современным достижениям погребены под изобилием легко достигаемой еды, т.е., в большинстве своем, не тратим калории для ее приобретения. И часто просто не в состоянии контролировать свой прием пищи. С этой точки зрения чудом является не то, что люди стали жить дольше, а то, что вообще удается "выживать" на фастфуде, малопитательной пище и изобилии "пустых" калорий, характерных для рациона жителей развитых стран.

Подведем итог этого блока

В целом у диетической теории старения существуют существенные нестыковки и пробелы, поскольку не все положения теории совпадают с практикой. Результаты, полученные в исследованиях на животных, не подтверждаются при практическом применении тех же пищевых моделей у людей. Можно лишь предположить, что у т.н. долгожителей низкий уровень повреждения АФК, совершенно не связан с уровнем кислотности пищи. Если взять людей долгожителей, то многие из них наоборот употребляли много разнообразных продуктов в том числе, и "высоко" кислых. Фактически на их примере вся декларируемая связь окислительного повреждения с последующим долголетием разрушается. Значит, окислительное повреждение не является движущей силой старения и "антивозрастные продукты", наполненные антиоксидантами, впрочем, как и само постоянное употребление большого количества антиоксидантов, вряд ли будут эффективны для предотвращения неминуемого процесса старения.

И хотя сбалансированная диета очень важна для снижения риска развития многих заболеваний, связанных со старостью, включая рак, диабет и остеопороз, тем не менее, нет никаких четких доказательств того, что щелочное диетическое питание замедляет или предотвращает старение. Старение - это не болезнь, связанная с питанием. По отношению к процессу старения совершенно неважно, насколько "здоровую" пищу мы едим. Именно поэтому никакие манипуляции с диетой не смогут остановить или обратить вспять процесс старения.

Генетическая теория старения

Во второй половине 20 века стало модно объяснять мир через генетические термины, отбрасывая практически все остальные точки зрения. Сейчас мы практически смирились с идеей того, что все проблемы связаны и вызываются определенными изменениями в генах.

Все это, конечно, же верно и генетические объяснения очень сильны, но и их нужно брать во внимание с определенной избирательностью и с определенной осторожностью - так как часто они не подтверждаются или оказываются просто неверными.

Когда делается простое предположение о том, что гены это причина всех болезней, в том числе старения, то у такого предположения есть две очень большие нестыковки:

- **Первая нестыковка.** Ряд характеристик организма (например, рост) или болезней (например, атеросклероз), или сложных изменений (например, старение) невозможно свести к одному гену или даже небольшому их количеству. Несомненно, существуют гены, коррелирующие со всеми вышеперечисленным процессами или проблемами, но идея, что именно гены вызывают какое-то конкретное сложное явление, не всегда подтверждаются в многопримерной практике "среза" подобных явлений. Например, если говорить о росте, мы знаем, что на то, насколько высоким будет тот или иной человек, конечно же влияют гены, но так же и факторы окружающей среды и эпигенетические факторы (наследуемые свойства, не являющиеся частью последовательности ДНК). Следовательно, нет никакого единственного гена роста, который определяет размерность тела человека.
- **Вторая нестыковка.** Гены не столь важны, как их экспрессия. Экспрессия генов - это эпигенетика. Из-за узкого взгляда на гены просто не замечают всей важности именно эпигенетики. В начале 20 века официальная наука биология считала, что в разных органах нашего тела существуют различные гены. Это утверждение оказалось, конечно же, неверно, так как гены в любой части нашего тела абсолютно одинаковы. Разница между типами клеток оказалась не в генах, а в паттернах экспрессии генов - эпигенетических паттернах (эпигенетических кодировках или кодах). Нет специальных генов, например для пальцев ног или рук. Просто в результате определенной кодировки паттерна экспрессии генов из эмбриональной стволовой клетки вырастает палец ноги. А далее похожие процессы повторяют стволовые клетки при регенерации органов или тканей, а так же при клеточных дополнениях или любых органо-тканевых клеточных изменениях. Во всех обнаруженных типах клеток и тканей есть свои паттерны экспрессии. Для аналогии представьте себе оркестр, который с одинаковым успехом умеет играть классическую музыку, блюз или рок. Разница ведь не в инструментах и музыкантах, а в нотах, которые дали для воспроизведения музыкантам. Как ни странно подобная разница существует и между молодой и старой клеткой. Хотя гены в этих клетках и одинаковые, но вот паттерн экспрессии генов разный (его еще называют кодоген). Между клетками человека в возрасте шести и шестидесяти лет разница не генетическая, а эпигенетическая. Следовательно, поиск генов старения - это просто безнадежное дело.

Тем не менее, мы регулярно слышим о том, что ученые находят все новые "гены старения", тем самым демонстрируя отсутствие обыкновенного логического понимания не только терминологии, но и самого биологического процесса.

Безусловно, существуют конкретные гены, которые чаще встречаются у людей, проживших недолго, а также гены, которые чаще встречаются у долгожителей, но называть их "генами старения" было бы неверно, так как в каждом из примеров главным генетическим фактором являлся эпигенетический фактор.

Точно так же неверно понимают и интерпретируют болезни, связанные с возрастом. За последние двадцать лет каждый год обнаруживаются очередные гены, якобы вызывающие болезнь Альцгеймера или атеросклероз, однако их восстановление не приносит никаких серьезных результатов. Снова и снова клинические данные показывают не причинно-средственную связь, а лишь некую корреляцию, причем слабую. В данном случае, клинически подтверждено, что один определенный ген отвечает примерно за 1% всех случаев болезни Альцгеймера, а другой ген отвечает еще за 2% - так, что всего 3% понимания (успешности), а 97% случаев остается необъясненными с точки зрения генетической теории. Но каждый раз почему-то всегда говорится одно и то же: "Когда-нибудь нам удастся идентифицировать гены, отвечающие за остальные 97 % случаев болезни Альцгеймера, если нам дадут достаточно денег на исследование".

Подведем итог этого блока

К сожалению поиск генов вызывающих старость это безнадежное занятие. Можно сказать, что в данном случаи финансирование и взгляды ученых направлены не в нужном направлении. Просто мы до сих пор по-настоящему не понимаем роли генов в основных процессах, связанных со старением и с возрастными заболеваниями, а также того, как паттерны экспрессии генов меняются с возрастом. Другими словами, исследователи и ученые ищут гены старения, лишь потому что их легко идентифицировать, а потом они просто попытаются объяснить как эти гены будут действовать, и под все это "выбить" себе финансирование. К сожалению, когда речь заходит о старении и возрастных заболеваниях, настоящие причины нужно искать не в генах, а в паттернах экспрессии генов. Именно поэтому более корректно будет говорить не о генетической теории старения, а об эпигенетической причине старения, которая как раз и рассматривается в теломерной теории старения.

Все выше представленные теории старения достаточно отличаются друг от друга, и каждая из них может интерпретироваться и как верная и как неверная одновременно. Разные точки зрения ученых на единый предмет - старение - вызывает аналогию описания чего-то большого по частям, не принимая во внимание картины в целом. Представьте себе, что в темной комнате стоит слон и каждый из исследователей в этой

полной темноте ощупывает лишь свою часть слона, пытаясь описать предмет исследования в целом.

- Один ощупывает хвост и говорит, что слон похож на веревку - и он частично прав.
- Другой ощупывает хобот и говорит, что слон, скорее всего, похож на питона, чем на веревку - с его точки зрения он тоже частично прав.
- Третий, ощупывая ногу, говорит, что слон похож на колонну - как ни странно, но он тоже частично прав.
- Четвертый, ощупав бок слона, заявил, что слон не колонна, а твердая стена - в его словах есть тоже правда.

Парадоксально то, что каждый из них точно описал свою часть слона, но никто из них не сложил и не увидел картину в целом. Никто из них не прислушался к описанию слона другими, поэтому представления о слоне остались на уровне описания лишь его частей, без описания слона целиком.

Вот так и каждая из представленных теорий старения, до определенной степени достойна доверия, но все они неполны. Ни одной из них не удалось описать старение (слона) в целом, потому, что сторонники этих теорий не могут или не хотят объединить все эти разносторонние данные в одно корректное объяснение того, как все-таки может работать процесс старения. Конечно теорий много, данных и вовсе огромное количество, и всегда находились такие, которые просто не вписывались в единую связанную картину, описывающую процесс старения с точки зрения конкретно данной теории.

Это продолжалось до тех пор, пока данные клеточной биологии не показали, как устроены и работают теломеры и какую они играют роль в процессах старения клеток. А ведь если знать и сравнить возраст клетки и длину, на которую уменьшились теломеры в ее хромосомах, то эти числа идеально пропорциональны, следовательно, зная одно число, можно максимально достоверно предположить и другое. С этого момента все, что до сих пор было известно о старении клеток, было пересмотрено по совершенно новому шаблону. Теломерная теория старения многие, даже самые противоположные и зачастую противоречивые точки зрения, объединяет в достаточно полную и четкую картину.

Теломеры и старение

Теломерная теория старения

Теломерная теория старения гласит, что старение клеток, контролируемое теломерами, приводит к старению всего организма. Более точным названием, наверное, было бы "теория старения клеток" или еще более точное название "эпигенетическая теория старения клеток". То, что теломеры "контролируют" старение клеток, а старение клеток вызывает старение организма - это многократно подтвержденный факт. Однако, этот факт с 90-х годов и практически до 2015 года "с трудом" принимался научным сообществом. Тем самым ограничивалось

не только распространение информации о теломерной теории старения, но и ее практическое, терапевтическое применение. А большинство результатов, которые были достигнуты не только в исследовательских центрах и лабораториях, но и в терапевтической практике, зачастую просто игнорировались. Впрочем, на сегодняшний день теломерная теория старения стала ведущей, хотя многие ученые до сих пор ее полностью так и не приняли. Мнения по поводу теломерной теории старения между специалистами в области герантологии разделились примерно 50 на 50. Нужно отметить, что та половина, которая принимает данную теорию или, по крайней мере, считает эту теорию непротиворечивой, в основном состоит из молодых ученых и докторов. Это не столько радует, сколько внушает оптимизм и веру в то, что теломерная теория старения клеток будет и дальше использоваться в исследованиях, а главное в клинической практике.

Теломерную теорию старения можно считать ведущей, среди других основных теорий старения, благодаря некоторым важным фактам:

- Она ясно объясняет механизм, который вызывает старение на клеточном уровне.
- Она так же четко объясняет, почему одни клетки стареют, а другие - нет, а так же дает объяснение не только качественным характеристикам старения клеток, но и изменениям в скорости их старения.
- Она включает в себя и не исключает все доказанные элементы других теорий старения.
- Она способна аргументированно отвечать на всевозможные возражения в отношении своих основ и возможностей своего практического применения.
- Тем самым она не просто указывает, но и прокладывает ясный путь для врачебного применения - в этом случае мы уже говорим не о теории, а о конкретных действиях, которые улучшают не только качество нашей жизни, но и здоровье.

Лимит Хейфлика и основы клеточного деления

В первой половине 20 века общепринятая идея состояла в том, что клетки бессмертны, а старение - это процесс, происходящий где-то между клетками. В то время вообще никто себе ясно не представлял, что вообще это такое - "между клетками". Однако теоретические рассуждения на эту тему были вполне логичными: "поскольку одноклеточные организмы не стареют, а многоклеточные наоборот стареют, это значит, что что-то происходит на межклеточном, а не внутриклеточном уровне".

Этот взгляд поддерживала работа Алексиса Карреля, которая на первый взгляд вроде бы доказывала бессмертие клеток. Каррель был очень уважаемым французским хирургом и биологом. Из-за антиклерикальных настроений французского ученого общества ему не удалось найти работу и пришлось покинуть Францию. Каррель перебрался в Халловскую лабораторию в Чикаго, где и провел свои опыты по

сшиванию кровеносных сосудов и пересадке сосудов и органов. Благодаря этим работам он получил Нобелевскую премию.

В 1912 году Каррель провел свои знаменитые эксперименты с куриным сердцем. Он вырастил в лаборатории клетки куриного сердца, каждый день добавляя питательный бульон и тщательно замеряя деления клеток. Месяц за месяцем в течение 34 лет Каррель и его коллеги наблюдали за клетками, но так и не заметили признаков старения. Клетки, похоже, делились вечно, без замедлений, без остановок, без каких-либо ошибок. Каррель выдвинул теорию, согласно которой клетки действительно могут быть бессмертны. Теорию Карреля никто не оспаривал в течение десятилетий. Но в последствии она оказалась неверна, поскольку со временем в экспериментальной процедуре Карреля обнаружилась серьезнейшая ошибка. Каррель не знал о том, что ежедневный питательный бульон, который подавался в эксперименте с куриным сердцем, содержал молодые сердечные клетки. Естественно, при постоянном добавлении "молодых" клеток - "старые" клеточные культуры процветали. Если бы ежедневного добавления молодых сердечных клеток не было, то культура Карреля бы очень быстро умерла.

И хотя Каррель и его коллеги могли действительно ничего не знать о своей ошибке, некоторые биологи подвергают сомнению их честность. Как бы там ни было, их эксперимент, к сожалению, имел далеко идущие негативные последствия для всей биологии. Дело не только в том, что целая генерация биологов верила их ошибочным результатам и выводам и опиралась в своих последующих работах на них, но и в том, что эта ошибка даже век спустя еще влияет на некоторые аспекты современных биологических теорий и зачастую создает "хаос" и/или приводит к разным предрассудкам.

На эту ошибку Карреля обратил внимание в начале 60-х годов профессор анатомии Калифорнийского университета в Сан-Франциско Леонард Хейфлик. Именно Хейфлик и его коллеги не просто приняли как догму эксперимент Карреля, но попытались полностью повторить его работу. Несмотря на все попытки, Хейфлику и его команде никак не удавалось получить бессмертную линию клеток. Вскоре они поняли, в чем же ошибся Каррель. Команда Хейфлика, в отличие от команды Карреля, была очень аккуратна и старалась не привносить в культуру новые "молодые" клетки. А так они обнаружили, что клеточные линии одинаково стареют после фиксированного количества делений и, в конце концов, теряют способность делиться. Благодаря этим данным Хейфлик предложил свою теорию ограничения количества деления клеток и их последующего старения и смерти. Однако, чтобы теорию Хейфлика наконец приняло научное сообщество, понадобилось еще 15 лет. Сам же Хейфлик в 2011 году в интервью The Lancet сказал: "Торпедировать общепринятый в течение полувека взгляд очень непросто - даже в теоретической науке" [Watts, G., Leonard Hayflick and the Limits of Ageing." Lancet 377, no. 9783 (2011): 2075].

В последствии все, кто пытался повторить эксперимент Карреля, тщательно исключая добавление каких-либо новых клеток, получили те же результаты, что и команда Хейфлика. Это Каррель был неправ и

клетки стареют.

На основе работы Хейфлика и его команды появилось понимание количества клеточных делений и скорости их деления, а так же обнаружилась некая связь экспрессии сокращения длины теломеров и количества клеточных делений [Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains // Exp. Cell Res., 1961, v. 253, p. 585-621]. Максимальное число делений клетки различно в зависимости от ее типа и для большинства человеческих клеток в стандартном / эталонном варианте составляет около 50-52 делений.

Суть эксперимента Хейфлика

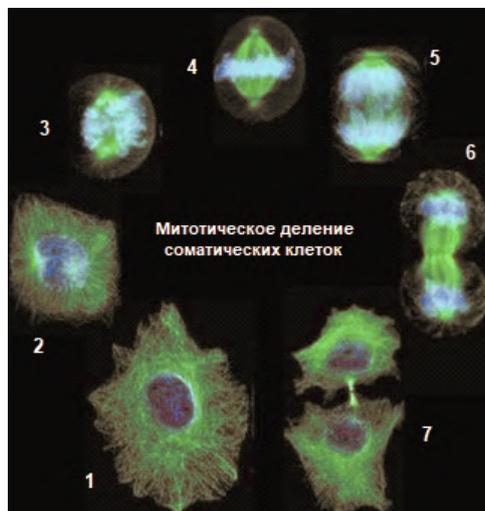
Эксперимент был довольно простым. В ходе него смешали равные части нормальных мужских и женских фибробластов, различавшихся по количеству пройденных клеточных делений. Мужские прошли 40 делений, а женские - 10 (это было сделано для того, чтобы в дальнейшем фибробласты можно было отличить друг от друга). Параллельно была взята контрольная группа с такими же мужскими 40-ка-дневными фибробластами. В результате эксперимента, когда со временем контрольная (несмешанная) популяция мужских клеток перестала делиться (пройдя 50 делений), был проверен и смешанный опытный образец фибробластов. Смешанный образец содержал только женские клетки. Все мужские клетки, на момент проверки, в нем так же погибли [L. Hayflick, P. S. Moorhead. The serial cultivation of human diploid cell strains // Experimental Cell Research. - 1961-12-01. - Т. 25. - p. 585-621]. На основании этого был сделан, а в дальнейшем и подтвержден, вывод о том, что нормальные клетки имеют ограниченную способность к делению в отличие от раковых клеток, которые бессмертны [J. W. Shay, W. E. Wright. Hayflick, his limit, and cellular ageing // Nature Reviews. Molecular Cell Biology. - 2000-10-01. - Т. 1, - p. 72-76]. Так было выдвинуто предположение, что внутри каждой клетки находятся т.н. "митотические часы", которые регулируют способность клетки удваивать популяцию только ограниченное количество раз, а с возрастом общее количество клеточных удвоений уменьшается (уменьшается количество клеточных делений в одном отдельно взятом цикле с передачей новой генной программы для последующих циклов клеточной репликации).

Интересно то, что у разных биологических видов и типов клеток лимит Хейфлика может быть разным. Так же между продолжительностью жизни и лимитом Хейфлика существует корреляция. Но эта корреляция неточная и не безусловная. Например, мыши живут три года, и лимит Хейфлика у них составляет 15 делений, а у галапагосских черепах, живущих 200 лет, лимит Хейфлика равен примерно 110 делениям. У человеческих фибробластов, как уже говорилось, лимит Хейфлика составляет в среднем 50 делений (речь идет о пределе Хейфлика для фибробластов), хотя у новорожденных есть клетки с 90 делениями, а у людей в преклонном возрасте с 20 клеточными делениями.

Митотическое деление клеток

Митоз - это сложный процесс деления ядра, в результате которого

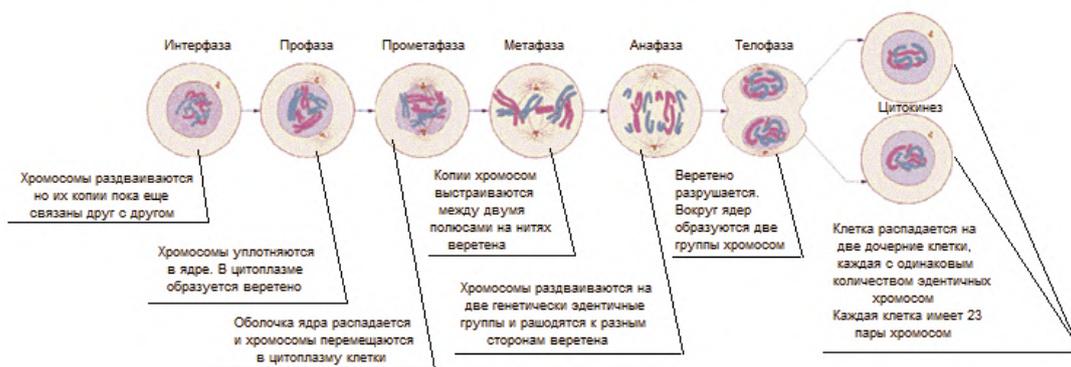
образуются два дочерних ядра, и происходит точное распределение хромосом с имеющейся в них ДНК между дочерними клетками. Митотический смысл биологического клеточного деления заключается в том, что репликация хромосом происходит еще до деления ядра. В результате митоза дочерние клетки получают хромосомные копии, которые для них (при их митотическом делении) являются эталонными.



- Первичная "материнская" клетка.
- Интерфазное состояние клетки. Это период жизни клетки между двумя митозами (делением). В этом состоянии совершается ряд очень важных процессов, предшествующих делению клетки: синтезируются молекулы АТФ и белков, удваивается каждая хромосома, образуя две сестринские хроматиды, скрепленные общей центромерой, увеличивается число основных органоидов клетки.
- Профазное состояние клетки - это самая продолжительная фаза митоза. В ней длинные волокна хроматина скручиваются, уплотняются, образуют петли и спирали. Они хорошо заметны в световом микроскопе как отдельные хромосомы, которые тоже спирализируются и утолщаются, состоят из двух сестринских хроматид, удерживаемых вместе центромерой. К концу профазы ядерная мембрана и ядрышки исчезают и хромосомы рассредоточиваются по всей клетке. В цитоплазме к концу профазы центриоли отходят к полюсам и образуют веретено деления. Пары центриолей начинают отдаляться друг от друга в направлении к противоположным концам клетки, образуя два полюса деления. Эти структуры потом будут вовлечены в организацию микротрубочек веретена деления.
- Прометафазное состояние. Начало прометафазы отличается внезапной дезинтеграцией ядерной оболочки на мелкие везикулы, которые подобны везикулам эндоплазматической сети (это длится около 20-30 сек.). Теперь микротрубочка веретена деления может попасть в ядро. Кариоплазма и цитоплазма

смешиваются. Хромосомы еще больше уплотняются и на центромерах хромосом образуются кинетохоры - специальные белки, от которых отходят микротрубочки. Группы микротрубочек веретена деления взаимодействуют с кинетохорными микротрубочками, что и обеспечивает движение хромосом. Кинетохорные микротрубочки направлены в разные стороны от двух сестринских хроматид и могут тянуть их в разные стороны, что приводит к направленному движению хромосом.

- **Метафазное состояние.** При нем хромосомы продолжают спирализацию, их центромеры начинают располагаться по экватору (в этой фазе они наиболее видны в световом микроскопе). Сгруппированные таким образом хромосомы имеют название метафазной пластинки. К ним прикрепляются нити веретена деления. В таком виде они удерживаются за счет натяжения микротрубочек. В дальнейшем микротрубочки, присоединенные к кинетохорам, начинают растягивать хромосому в разные стороны таким образом, что дочерние хроматиды отделяются друг от друга. Во время метафазы хромосомы находятся в упорядоченном состоянии, имеют четкое строение. В конце метафазы завершается репликация центромерного участка ДНК и хроматиды рассоединяются.
- **Анафазное состояние.** Во время анафазы начинают делиться центромеры. Сестринские хроматиды отделяются друг от друга и за счет сокращения нитей веретена деления отходят к противоположным полюсам клетки. Все хроматиды двигаются с одинаковой скоростью. Дочерние анафазные хромосомы, которые раньше были хроматидами метафазной хромосомы, содержат по одной молекуле ДНК. Она палочкообразной формы, но имеет изгиб возле центромеры. Их расхождение происходит одновременно и быстро. В конце анафазы в разных частях клетки собираются два полных, равноценных набора хромосом.
- **Телофаза.** В этом состоянии делится цитоплазма. Два идентичных набора хромосом находятся на противоположных концах веретена, которое начинает распадаться. Хромосомы раскручиваются (деспирализируются), и вокруг каждой из групп хромосом везикулы сливаются и вновь образуются ядрышки и ядерные мембраны. После этого образуется перетяжка в экваториальной зоне клетки, разделяющая две сестринские клетки. Каждое из образованных ядер становится готово к следующему клеточному циклу.



Обязательным компонентом клеточного цикла (жизни клетки) является митотический цикл, который включает в себя период подготовки к делению и собственно митоз. Кроме этого, в жизненном цикле имеются периоды покоя, во время которых клетка выполняет свойственные ей функции и "избирает" дальнейшую судьбу - гибель или возврат в митотический цикл.

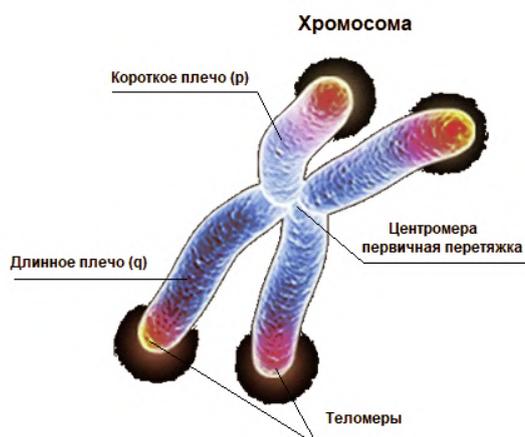
Состояние теломер хромосом являются основополагающим фактором для процесса митоза. Все дальнейшие изменения, происходящие в процессе митоза, контролируются системой нейрорегуляции - т.е. нервной системой и гормонами надпочечников, гипофиза, щитовидной железы и др. Клетки, которые один раз сформировались, живут и функционируют до тех пор, пока не поделятся снова или не погибнут.

Теломеры и хромосома

Теломеры впервые обнаружил американский генетик Герман Меллер в 1932 году. То, что он обнаружил на концевых участках хромосом, он назвал теломерами, образовав название от греческих слов *télos* (телос) - конец и *méros* (мерос) - часть (концевая часть) [Muller H.J. Further studies on the nature and causes of gene mutations // Proc. Sixth Int. Congr. Genet. 1932. V.1. P.213-255].

Концевые участки хромосом (теломерные участки) характеризовались отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами и выполняли защитную функцию, которую описала цитогенетик Барбара Мак-Клинток, проводя цитогенетический анализ центромер и теломер, с 1938 по 1941 годы [Strauss Ph. R., Wilson S. H. The Eukaryotic nucleus: Molecular biochemistry and macromolecular assemblies. - CRC Press, 1990. - 881 p.; O'Connor C. Telomeres of Human Chromosomes. Nature Education (2008)]. Описав их структуру и функцию, Мак-Клинток пришла к выводу, что функция теломер заключается в защите концов хромосом в клетках многоклеточных организмов. Позже за свою работу Мак-Клинток получила Нобелевскую премию.

В 1956 году был открыт фермент ДНК-полимераза, в 1987 году - фермент теломераза, в 2009 году за открытие того, как теломеры и фермент теломераза защищают хромосомы была присуждена Нобелевская премия.



На иллюстрации теломеры изображены в неправильном масштабе. В действительности на их долю приходится не более одной десятичной длины ДНК наших клеток. Это очень крошечные, но жизненно важные части хромосомы.

Теломеры находятся на концах хромосом и состоят из повторяющихся отрезков ДНК. Теломерная ДНК представляет собой две параллельные скрученные нити, построенные всего из четырех структурных элементов (нуклеотидов), которые принято обозначать латинскими буквами А, Т, С и G (А / А (аденин), G / Г (гуанин), С / (цитозин), Т / Т (тимин)). Нуклеотиды подчиняются принципу строгого парного построения. Нуклеотид А всегда идет в паре с Т, а нуклеотид С - всегда с G. В теломерах человека первая нить состоит из повторяющихся последовательностей ТTAGGG, напротив которых, на второй нити, расположены последовательности ААТССС. Чем больше таких последовательностей, тем длиннее теломеры. Обе нити закручены спиралью (типичная для ДНК форма). Повторяющиеся последовательности ТTAGGG, напротив которых расположены их пары ААТССС называют пары оснований. Эти пары оснований, повторяющиеся тысячи раз, позволяют измерить длину теломер (иногда длина теломер указана и в других единицах). Повторяющиеся последовательности подчеркивают разницу между теломерами и остальной ДНК. ДНК теломер совсем другая. Прежде всего, она расположена не внутри генов, а снаружи - на самом конце хромосомы, содержащей гены. В отличие от ДНК генов в ней не закодированы никакие инструкции. ДНК теломер скорее играет роль амортизатора, защищающего хромосомы в процессе деления клеток. Теломеры принимают на себя все внешние удары.

Такая защита чрезвычайно важна. В процессе деления и обновления клеток драгоценное содержимое их хромосом (то есть генетические инструкции) должно оставаться неуязвимым. В момент деления клетки ее хромосомы, вместе с находящимся внутри них генетическим материалом, особенно уязвимы. Без дополнительной защиты хромосомы с ценным грузом могут просто пострадать - распаться, слиться друг с другом или мутировать. Когда генетический материал клетки перемешивается подобным образом, последствия могут

оказаться поистине разрушительными. Из-за мутации клетки способны утратить свои функции, погибнуть или переродиться в раковые клетки, которые начнут стремительно размножаться.

Теломеры, которые запечатывают концы хромосом, некоторое время не позволяют произойти всем этим немислимым событиям, так как в процессе деления клетки они "жертвуют" свои пары основания последовательностей ДНК (ДНК теломер) ради целостности ДНК хромосомы. При каждом делении клетки ее "кодирующая ДНК" (из которой и состоят гены) в точности копируется, и должна оставаться неизменной. Так, как с каждым делением клетки, теломеры на концах хромосом, теряют свои пары оснований, с годами, даже в "молодых" клетках, они изначально короче.

В ходе одного интересного исследования, у 100 000 добровольцев взяли образцы слюны, чтобы измерить длину теломер. Было установлено, что теломеры в среднем становятся все короче и короче, начиная с 20-летнего возраста, и достигают минимальной длины к 75-80 годам. После этого они неизменны, а после 85-86 лет иногда даже удлиняются. Однако, данный феномен не свидетельствует об истинном удлинении теломер - так, как люди с более короткими теломерами, скорее всего, к этому возрасту просто не доживают (это явление известно как систематическая ошибка выживших). Еще одним действительно интересным фактом является то, что в любом исследовании, посвященном процессу старения, самые старые люди оказываются наиболее здоровыми. Именно людям с самыми длинными теломерами удается дожить до 90, а то и до 100 лет.

В ходе исследования "Health ABC", в котором участвовали здоровые пожилые люди, было продемонстрировано, что те, у кого теломеры белых клеток крови длиннее, чем в среднем по популяции, дольше сохраняют здоровье - у них позже начинают развиваться серьезные возрастные заболевания [Njajou, O. T., et al., "Association Between Telomere Length, Specific Causes of Death, and Years of Healthy Life in Health, Aging, and Body Composition, a Population-Based Cohort Study," *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 64, no. 8 (August 2009): 860-864, doi:10.1093/gerona/glp061].

Итак, теломеры - это последние несколько тысяч пар оснований (нуклеотидов) на концах хромосом. Все теломеры состоят из специфической повторяющейся последовательности оснований. Эти основания, или нуклеотиды, записываются "генетическими буквами", которыми кодируются гены в наших хромосомах. Поскольку эти последовательности не кодируют белков, их часто считают "мусорной частью ДНК". Но это утверждение очень ошибочно, так как они имеют очень важную функцию, которую ни в коем случае нельзя недооценивать. И хотя теломера представляет собой лишь ничтожно малую часть хромосомы, она играет ключевую, основную роль в отношении сохранности хромосомы. Большое сокращение теломер и динамика такого сокращения приводит не только к рискам повреждения ДНК, но и уменьшению количества клеточных делений. Особенно это проявляется в более преклонном возрасте, начинаясь в среднем с 50 летнего календарного возраста.

В самом начале этого никто не понимал, но следующий важнейший теоретический шаг к пониманию роли теломер сделал российский ученый Алексей Матвеевич Оловников в 1971 году. Оловников выдвинул свою теорию маргинотомии - отсчета клеточных делений и старения вследствие недорепликации последовательностей ДНК на концах хромосом (теломерных участков). Оловников предположил, что укорочение теломер - это механизм, который объясняет полученные Леонардом Хейфликом экспериментальные данные об отсчете количества клеточных делений (названных лимитом Хейфлика) и клеточного старения вследствие недорепликации последовательностей ДНК на концах хромосом (теломерных участков).

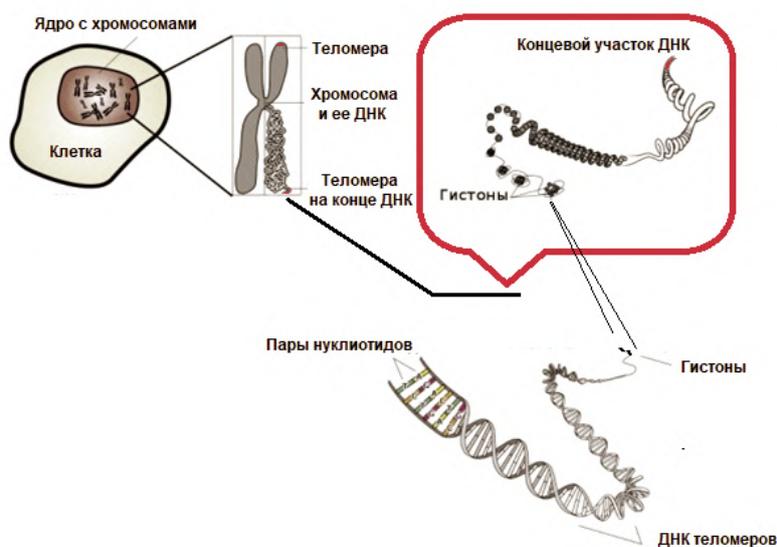


Схема строения концевых участков ДНК хромосом и ее теломерных участков

Теория Оловникова предполагала, что "нестарение" бактерий обусловлено кольцевой формой ДНК. У человека же теломерные последовательности, например, в стволовых или раковых клетках, защищены от уменьшения, благодаря постоянному удлинению при каждом делении клетки. Это удлинение обусловлено воздействием особого фермента. В последующих статьях в советской и зарубежной печати (1971 году на русском и в 1973 году на английском) он подробно рассмотрел разные биологические следствия своей гипотезы, в том числе применительно к объяснению процессов старения, канцерогенеза и иммунных реакций [Оловников А.М. 1971. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Доклады АН СССР. Т. 201. С. 1496-1499; Olovnikov A.M. 1973. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *Journal of Theoretical Biology*. V. 41. P. 181-190].

Он пришел к следующим выводам:

- Если репликация будет происходить в соответствии с общепринятой схемой, то в каждом цикле ДНК должна укорачиваться на длину праймера РНК, т.е. на 10-20 нуклеотидов.
- Последовательное исчезновение концевых участков в хромосоме

через какое-то число циклов репликации начнет приводить к потере генов, что в свою очередь должно приводить к патологическим изменениям в различных структурах и функциях клетки, включая изменения в хромосомном наборе, ускоренном старении и смерти.

- В качестве защиты генетического материала каждая хромосома должна обладать двумя специфическими концевыми участками, расположенными на противоположных концах нити ДНК. Он предположил, что эти теломерные участки не несут генетической информации, но выполняют буферную функцию. Именно в них располагаются концевые праймеры РНК. В ходе каждого цикла репликации молекула ДНК укорачивается на длину праймера.

Он так же предложил формулу для расчета продолжительности жизни любого клона клеток *in vitro*:

$$T = k \left(\frac{l_t}{l_m} - M \right),$$

где:

T - срок предстоящей жизни клеток;

k - коэффициент корреляции между сроком жизни клона клеток и числом репликаций ДНК;

l_t - длина теломерного участка;

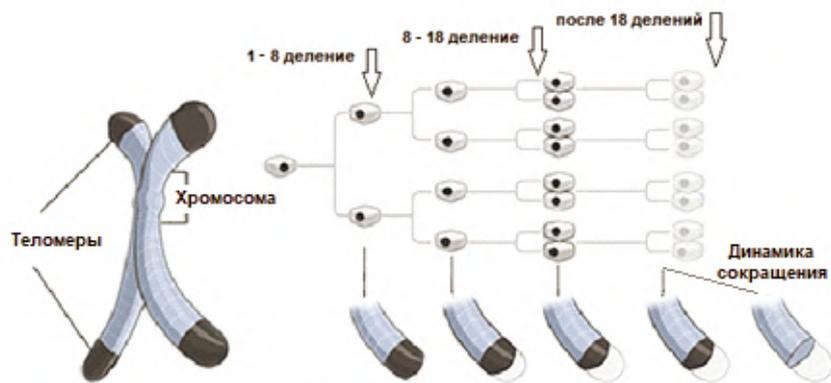
l_m - длина фрагмента ДНК, утрачиваемого в ходе каждого цикла репликаций;

M - число уже прошедших репликаций.

Именно в этой формуле заключается эффект новизны гипотезы Оловникова.

А в исследованиях, проводимых позже, выяснилось, что приблизительно до 8-10 циклов клеточного деления сокращение теломеров незначительное, потом приблизительно до 18-20 циклов клеточного деления сокращение теломеров начинает увеличиваться, а после 18-20 циклов и вплоть до приближения к максимальной границе деления - теломеры укорачиваются значительно быстрее. Приблизительно после 50 делений клетки начинают умирать.

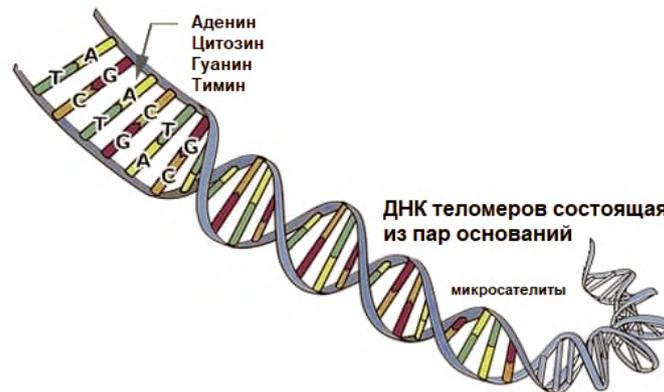
И хотя теломеры укорачиваются всего по 3-6 нуклеотидов за клеточный цикл (если нет никаких генетических отклонений, то укорочение составляет 150-300 нуклеотидов), новые возникающие "молодые" клетки уже от рождения имеют более короткие "теломерные хвосты" ДНК. Некоторые патологии способствуют более динамичному и большему укорочению длины теломеров. В этом случае, после последующих делений клетки, клеточное старение происходит быстрее.



По мере того, как клетки делятся с течением времени, теломеры сокращаются и в конечном счете клетка не способна к делению, т.е. умирает

У большинства живых организмов, клетки которых содержат ядро, теломеры состоят из специализированной линейной хромосомной ДНК, состоящей из коротких (простых) тандемных повторов, которые еще называют микросателлитами (**microsatellites, short tandem repeats - STR или simple sequence repeats - SSR**) [Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.*, 1961, v. 253, p. 585-621; Bowcock A. M., Ruiz-Linares A., Tomfohrde J., Minch E., Kidd J. R., Cavalli-Sforza L. L. High resolution of human evolutionary trees with polymorphic microsatellites // *Nature*: журнал. - London, UK: Nature Publishing Group, 1994. - Vol. 368, no. 6470. - p. 455-457; Jarne P., Lagoda P. J. L. Microsatellites, from molecules to populations and back // *Trends in Ecology & Evolution*: журнал. - Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers B. V., 1996. - Vol. 11, no. 10. - p. 424-429; Romanov M. N., Weigend S. (1999-05-16). "Genetic diversity in chicken populations based on microsatellite markers" in *Conference «From Jay Lush to Genomics: Visions for Animal Breeding and Genetics»*, Ames, May 16-18, 1999. *Proceedings*: 174, Ames, IA, USA: Iowa State University. Abstract 34; Pirany N., Romanov M. N., Ganpule S. P., Devegowda G., Threeta Prasad D. Genetic diversity in five Iranian native chicken populations estimated by microsatellite markers // *Microsatellite analysis of genetic diversity in Indian chicken populations* // *The Journal of Poultry Science*: журнал. - Tsukuba, Japan: Japan Poultry Science Association, 2007. - Vol. 44, no. 1. - p. 19-28; Shahbazi S., Mirhosseini S. Z., Romanov M. N. Genetic diversity in five Iranian native chicken populations estimated by microsatellite markers // *Biochemical Genetics*: журнал. - Berlin, Heidelberg, Germany: Springer Science+Business Media, 2007. - Vol. 45, no. 1-2. - p. 63-75; Pumpernik D., Oblak B., Borstnik B. Replication slippage versus point mutation rates in short tandem repeats of the human genome // *Molecular Genetics and Genomics*: журнал. - Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2008. - Vol. 279, no. 1. - p. 53-61; Kashi Y., King D., Soller M. Simple sequence repeats as a source of quantitative genetic variation // *Trends in Genetics*: журнал. - Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers B. V., 1997. - Vol. 13, no. 2. - p. 74-78].

Тандемные простые повторы характеризуются высокой скоростью изменения последовательностей, обусловленной рибосомным "проскальзыванием" при репликации ДНК при клеточном делении, а так же точечными мутациями [Pumpernik D., Oblak B., Borstnik B. Replication slippage versus point mutation rates in short tandem repeats of the human genome // *Molecular Genetics and Genomics*: журнал. - Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2008. - Vol. 279, no. 1. - p. 53-61].



При повреждении ДНК теломеры часто настолько зацикливаются на самозащите, что не пускают внутрь хромосомы подмогу, которую она "вызвала". Укороченные теломеры могут месяцами находиться внутри стареющей клетки, не позволяя клетке устранить повреждение. Это иногда приводит к разрушительным последствиям. Особенно, когда в этот процесс вовлекаются провоспалительные цитокины, которые, путешествуя по всему организму, со временем вызывают системное хроническое воспаление.

Теломеры - не единственная причина, по которой клетки стареют. Нормальные клетки подвергаются и другим стрессовым воздействиям, которые еще не до конца изучены. Тем не менее, сокращение теломер - это одна из первостепенных причин старения человеческих клеток, и это тот самый механизм, который обуславливает наличие и изменение предела Хейфлика.

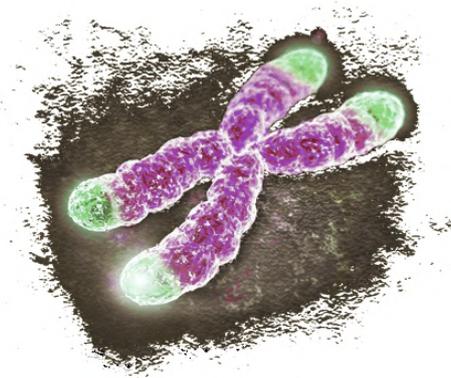
Забывая о теломерах, регулируя скорость их укорачивания, и поддерживая на максимальном уровне клеточное деление и "клеточное здоровье", вы увеличите свои шансы не столько на то, чтобы продлить свою жизнь, сколько на то, что бы прожить ее "конечную фазу" максимально полноценно.

Хромосома

Хромосомы - это структуры в ядрах клеток организма, состоящие из молекул ДНК (очень длинной специально уложенной нити) и белков. Если извлечь ДНК лишь из одной клетки человека и расположить ее линейно, то она растянется более чем, на 2 метра. Суммарная ДНК всех клеток организма наберет уже 20 млрд км - этого с запасом хватит на то, чтобы несколько десятков раз протянуть нить до Солнца и обратно. И все это упаковано в клеточном ядре, размер которого измеряется в микрометрах.

Хромосомная ДНК определяет почти все наследуемые характеристики организма и состоит из генов. Ген определяет развитие какого-то признака или свойства организма и несет информацию о строении определенного белка или молекулы РНК. Хромосомы человека содержат тысячи генов. Гены в каждой хромосоме расположены в определенной последовательности, причем каждый ген в хромосоме имеет свое

собственное место, называемое локусом. В дополнение к ДНК, в хромосомах содержатся другие химические компоненты, которые воздействуют на функцию гена. В ДНК генов зашифрованы шаблоны, генетические коды, по которым формируется все в нашем организме - они же являются подробной инструкцией по производству белков, из которых состоит наше тело. Так, что хромосомы являются информационной основой клетки, а значит и нашего тела.



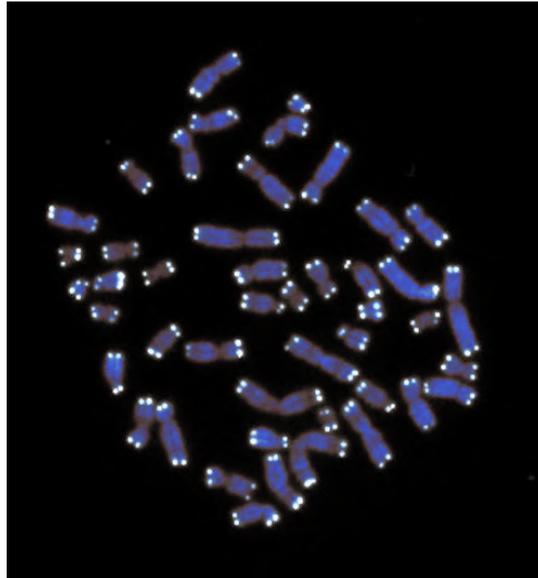
В норме, за исключением отдельных клеток (например, клеток спермы, яйцеклеток или эритроцитов), ядро каждой клетки человека содержит 46 хромосом, объединенных в 23 пары. Обычно каждая пара состоит из одной материнской и одной отцовской хромосомы.

Существуют 22 пары неполовых (аутосомных) хромосом и одна пара половых хромосом. Парные неполовые хромосомы практически являются идентичными по размеру, форме, а также по расположению и количеству генов и называются аутосомами. Однако 23-я пара различается в зависимости от пола:

- У женщины в этой паре находятся, две X-хромосомы
- У мужчин 23 пара состоит из одной X-хромосомы и одной Y-хромосомы

Эти хромосомы называются половыми.

При делении клетки хромосомы становятся видимыми в микроскопе и в этом состоянии представляют собой палочковидные структуры разной длины с довольно постоянной толщиной.



46 хромосом (23 пары) наблюдаемые в световом микроскопе. Белым цветом подсвечены концевые участки хромосом - теломеры.

У большей части хромосом имеется перетяжка, которая делит хромосому на два плеча. В области перетяжки расположена важная для удвоения хромосом структура, называемая центромерой. При делении клетки в ходе митоза происходит удвоение числа хромосом, в результате которого обе вновь образующиеся клетки в конечном итоге обеспечиваются одним и тем же стандартным набором хромосом. В 1956 году Ю. Тию и А. Леван впервые описали хромосомный набор человека, определили количественный состав хромосом и дали их общую морфологическую характеристику. По сути дела эти работы и положили начало изучению структуры генома человека.

Теломераза и старение

Теломераза - это фермент, который обеспечивает добавление недостающих теломерных повторов к концам хромосом и способствует, таким образом, восстановлению длины теломер. Теломераза состоит из двух активных частей:

- Активного белка hTERT (теломеразной обратной транскриптазы человека)
- hTERC (теломеразного РНК-компонента человека) - шаблона, который задает ферменту, какие именно основания ДНК добавлять в теломеру и в какой последовательности

hTERC играет роль чертежа, а hTERT непосредственно выполняет работу. И то, и другое необходимо для удлинения человеческих теломер и восстановления "молодости" клетки.

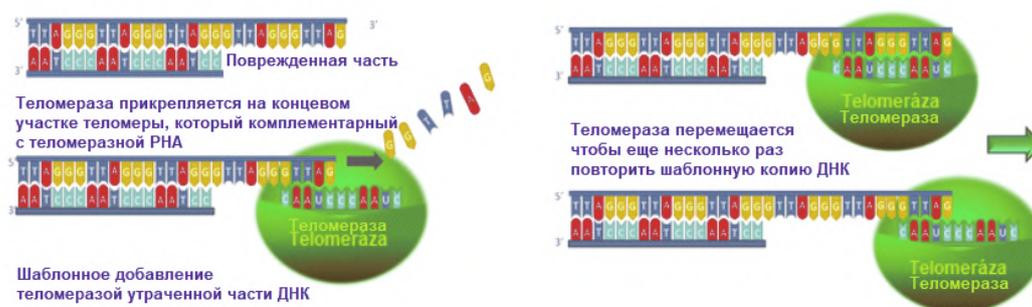
Время полураспада теломеразы в клетках около 24 часов. При выходе клеток из клеточного цикла теломеразная активность постепенно падает и через несколько дней вообще не определяется, а при дифференцировке клеток вообще может происходить быстрое снижение теломеразной активности. Возможно, теломераза в каждом клеточном

цикле работает только на части теломер, причем преимущественно коротких [Tomlinson R.L., Ziegler T.D., Supakorndej T. et al. Cell cycle-regulated trafficking of human telomerase to telomeres. Molec. Biol. Cell. 2006; 17: 95565].

Клетка, снабженная теломеразой, способна на бесконечное количество делений. В большинстве клеток нашего организма фермент теломераза находится в неактивном состоянии. Однако активно теломераза действует в эмбриональных и стволовых клетках, дающих начало всем другим типам клеток. Ее экспрессия на самом высоком уровне, начинается со стадии бластоцисты, и найдена во всех тканях плода человека в течение I триместра беременности. Далее теломеразная активность сохраняется в ряде тканей эмбриона (печень, кишечник, легкие, кожа, мышцы, надпочечники и почки), исчезая на 16 неделе беременности в мозге и костях, несмотря на продолжающиеся активные клеточные деления в этих тканях.

Теломераза, так же, активно действует в половых клетках и в клетках большинства опухолей, что обеспечивает им возможность многократного деления. Необходимо понимать очень важную вещь - когда теломераза в соматических клетках человека проявляет свою активность достаточно долго и совсем не "к месту", возникают неопластические и онкологические процессы и риски. Впоследствии, она же стимулирует неконтролируемое массовое деление раковых клеток. А это опасно не только для отдельно взятых тканей, но и жизненно опасно для организма в целом.

Клетки с теломеразой могут поддерживать себя вечно. Клетки без теломеразы не могут восстановить повреждения, не могут восстановить молекулы и в конце концов утрачивают даже способность делиться. Неважно, умирают они или просто становятся неподвижными и неэффективными - результат один: поражение тканей и болезнь.



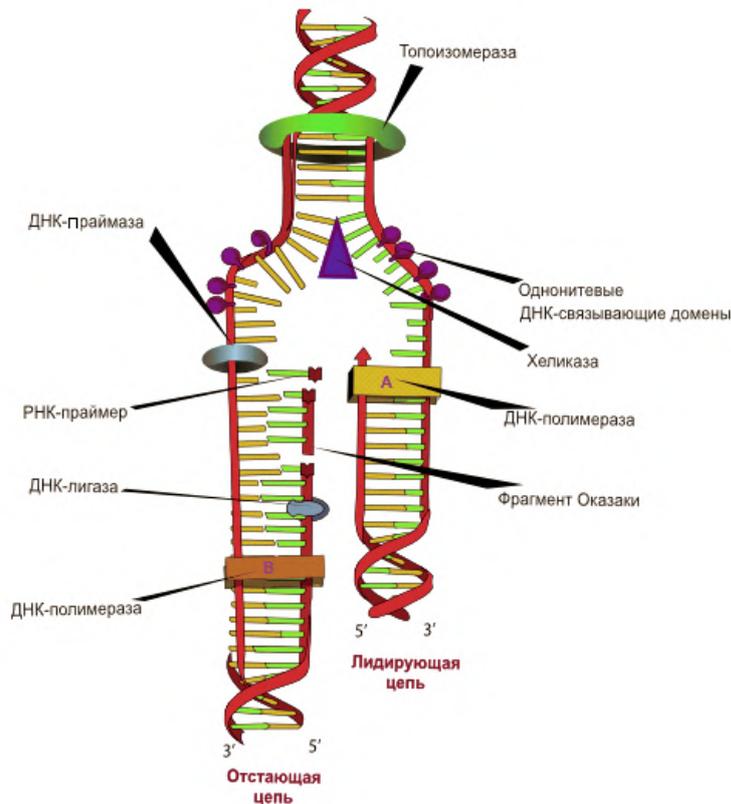
Теломераза, как фермент "удлинитель" теломеров, постоянно "работает" в раковых клетках, сперматозоидах и яйцеклетках, и "практически не работает" в обычных (соматических) клетках, из которых в основном и состоит организм человека. Именно поэтому онкологические и половые клетки бессмертны, а для обычных клеток укорочение теломер служит причиной их старения и ограничения продолжительности жизни. Если теломераза способна удлинять теломеры, то можно предположить, что она играет важную роль в процессе замедления старения. Дальнейшее изучение фермента

теломеразы, как "волшебного фермента молодости", возможно, поможет в попытках клеточного омоложения человека на пути к продлению жизни. Однако, очень важно понимать, как достичь возможного долголетия человека, замедлив процессы старения, не вызывая одновременно развития злокачественных новообразований?

Появляется все больше доказательств существования важной связи между теломерами, теломеразой и клеточным старением. С каждым последующим своим делением, нормальные клетки человека теряют теломеры до тех пор, пока короткие теломеры не станут открытыми, и это приведет к репликативному старению. После 50^{-ти}-летнего возраста соматические клетки стареют и умирают быстрее, так же, из-за возрастной депрессии мобильных элементов генома (теория изменения клеточных циклов/старения клеток) [Галицкий В.А. Эпигенетическая природа старения // Цитология. - 2009. - Т. 51. - ст. 388-397]. Эта эпигенетическая теория старения, основанная прежде всего на активности клеточных рекомбиназ, активизирующихся в ответ на повреждения концевых цепочек ДНК, на сегодняшний день является частично подтвержденной теорией дополняющей теорию теломерного старения.

Репликация

В процессе клеточного деления или репликации, синтез дочерних молекул ДНК (хромосом) происходит на основе информации, "записанной" в родительской молекуле ДНК, за счет ее копирования. Полученные хромосомные пары состоят из родительской и вновь синтезированной цепей ДНК. В процессе репликации участвует целый ряд ДНК-полимераз и энзимов (ферментов) с определенными функциями.

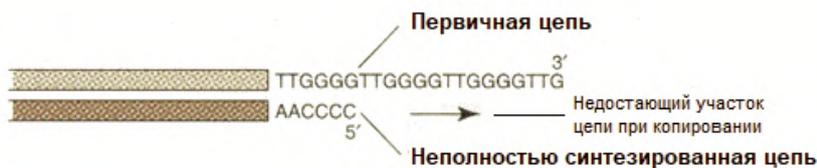
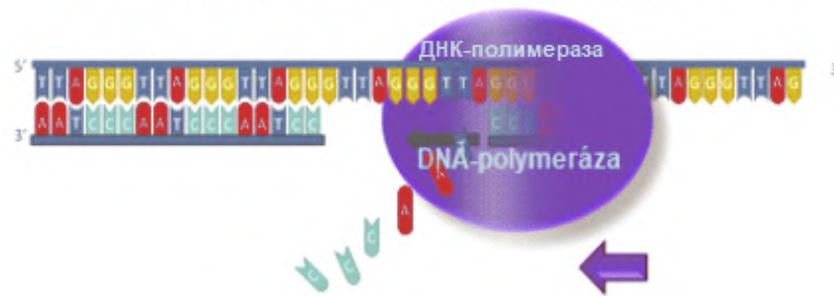


Репликация начинается с расплетания цепей ДНК специальными расплетающими белками, которые называют геликазами (или Rep-протеином) и используют для этого энергию АТФ. Для того, чтобы расплетенные цепи не могли вновь соединиться, имеются специальные SSB-белки (single-strand binding proteins), которые присоединяются к комплементарным цепям, удерживая их от ассоциации. По мере продвижения репликационной вилки SSB-протеины передвигаются по цепи (диссоциируют с одного места и присоединяются в другом). Этот процесс не требует затрат энергии АТФ. После освобождения достаточного места начинается синтез праймера-затравки, необходимой для работы ДНК-полимеразы. Наличие затравки является необходимым условием функционирования ДНК-полимераз, точно так же, как и наличие комплементарной цепи. В качестве затравки при помощи фермента примазы, на каждой из разделенных цепей синтезируются маленькие отрезки молекул РНК, поэтому если по одной матричной цепи возможен непрерывный синтез, то по комплементарной ей цепи синтез осуществляется только участками (фрагментами Оказаки). Когда синтез на одном из фрагментов достигает праймера другого фрагмента, РНК праймер удаляется экзонуклеазной активностью и достраивается дезоксирибонуклеотидами. После этого сахарофосфатный остов между фрагментами сшивается ковалентной связью при помощи фермента ДНК-лигазы.

В процессе репликации вновь синтезированные цепи получаются короче на несколько десятков нуклеотидов потому, что при репликации

удаляется РНК праймер (затравка). Однако, такое постоянное получение более коротких копий не может быть в нашем организме, потому есть природный механизм исправляющий эту ошибку. Делается это при помощи т.н. теломераз. Теломераза, содержащая в себе последовательность нуклеотидов, за некоторое количество воздействий частично удлиняет укороченную цепь, создавая пространство для работы примазы и ДНК-полимеразы.

Дополнение отстающей цепи ДНК-полимеразой (В)

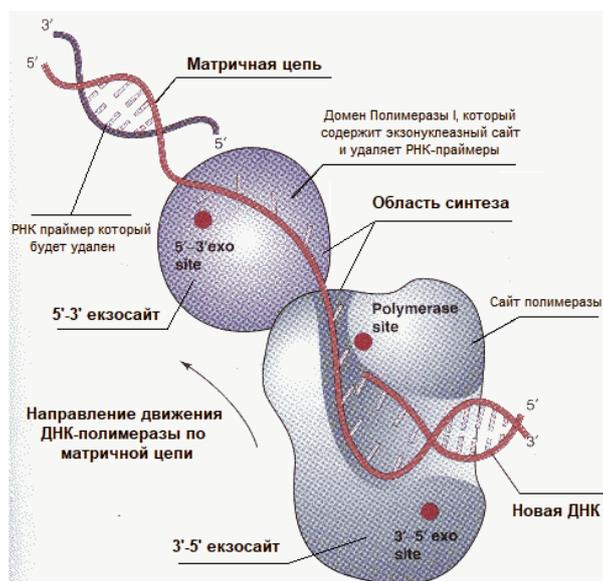


Клетка использует ферменты, называемые ДНК-полимеразами, чтобы копировать ДНК, из которой состоит хромосома. Но этим ферментам приходится "держаться" за часть старой хромосомы, когда она начинает копировать гены, так что ДНК-полимераза не может воссоздать часть хромосомы, которая находится прямо "под" ней.

Представьте, что кто-то с помощью переносного сканера пытается скопировать вас. Он крепко хватает вас за руку, потом начинает водить

сканером от головы до пяток, скопировав все, кроме места, где была схвачена ваша рука. Поскольку ДНК-полимераза может копировать только в одном направлении и должна всегда держаться за маленькую часть хромосомы, она не может вернуться и скопировать пропущенные нуклеотиды.

Поэтому во время репликации маленькая часть всегда теряется. Каждый раз при копировании хромосома становится чуть короче.



Воздействие на организм неблагоприятных факторов (химические соединения, в частности, содержащиеся в большинстве современных продуктов питания, ультрафиолетовое излучение, электромагнитные поля и многие другие факторы) приводит к постоянному накоплению неисправляемых ошибок, которые, в конечном итоге, вызывают появление различных патологий и приводят к преждевременному старению как отдельных тканей органов, так и организма в целом.

А все изменения, произошедшие с клеткой в периоде между ее делениями (репликации), в том числе и ее текущее состояние, при последующем делении, будет скопировано для дочерней клетки и будет базовым или эталонным на старте ее жизни. Так что повлиять на клеточное состояние, для последующих периодов, можно лишь в цитокINETической стадии жизненного клеточного цикла клетки, конечно при условии ее дальнейшего деления (репликативной передачи информации).

Если все подытожить, можно сказать, что:

- Теломеры - это ДНК-участки на концах хромосом. Состоят они из серии повторяющихся последовательностей нуклеотидов, причем эти повторы имеют одно и то же строение (TTAGGG).
- Теломеры укорачиваются при каждом делении клетки и таким образом служат счетчиком числа клеточных делений. Счетчик работает потому, что фермент ДНК-полимераза, удваивающий ДНК при делении клетки, не может считывать информацию с ее

конца, так что каждая следующая копия ДНК становится короче, чем предыдущая.

- Существует механизм восстановления поврежденных копий, который со временем (возраст человека), если нет иных генетических повреждений, дает сбой. С возрастом повреждения ДНК накапливаются, восстановительная клеточная система оказывается перегружена и уже не справляется с генной регуляцией.
- Организм начинает быстро стареть, и появляются старческие генетические повреждения, вплоть до клеточных мутаций. Вредные мутации могут вести к нарушению синтеза белков.
- Вторичные защитные, регуляторные механизмы тоже перестают работать "на полную", потому, что уже нет риска передачи генетических сбоев потомству, а значит клеткам можно "портиться" сколько угодно. С возрастом таких "порчь" становится больше, а в некоторых случаях, определенные внешние факторы вызывают преждевременное старение.

Старение клеток

Репликативное старение - это явление, которое обычно связывают с потерей способности клетки к делению (даже если клеткой не достигнут предел Хейфлика), а так же снижению ее функциональной активности по мере увеличения возраста или генетической мутации.

На стадии старения у клетки снижается интенсивность энергетического обмена, замедляется синтез РНК и белков, снижается эффективность репарации ДНК, наблюдается разбалансировка клеточной регуляции и происходит накопление и репликативная передача мутаций. Часто стареющие клетки могут долгое время оставаться жизнеспособными. С возрастом в организме происходит накопление "старых" клеток, не уничтоженных иммунной системой. Эти стареющие клетки могут оказывать влияние, как на соседние клетки, так и на весь организм в целом, выделяя определенные сигнальные молекулы. Влияние этих молекул довольно разнообразно, и на сегодняшний день изучено недостаточно. Однако, исходя из того, что уже известно можно сказать, что это влияние в большей степени отрицательное [Campisi J., d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. // Nature reviews. Molecular cell biology. - 2007. - Vol. 8, no. 9. - P. 729-740].

Открытие Хейфликом лимита клеточных делений сильно изменило понимание клеточного старения. Это открытие указывает на то, что первично старение происходит внутри самих клеток, а не между ними, и что не существует таинственной субстанции старения. У этого есть и эмпирические доказательства, основанные на экспериментах и наших познаниях о человеческих болезнях. Клетки, которые не делятся, не демонстрируют никаких признаков клеточного старения, а вот у клеток, которые делятся, вне зависимости от того, сколько бы не прошло времени, "возраст" определяется количеством ее делений, а не

временем ее жизни [Hayflick, L. "When Does Aging Begin?" Research on Aging 6, no. 99 (1984): 103].

Главная проблема стареющих клеток - не в том, что повреждений становится все больше, и даже не в том, что эти повреждения накапливаются просто потому, что "клетки изнашиваются". Главные проблемы начинаются, когда скорость обновления клеток уменьшается, повреждения постепенно накапливаются и клетки начинают делиться меньшее количество раз. Даже если клетки все еще работают, при меньшем количестве и частоте делений, они становятся малоэффективными или совсем неэффективными и чаще отказывают, превращаясь зачастую просто в клеточный балласт. То же можно сказать и о клеточных продуктах вроде внутриклеточной структуры (например, коллагена кожи) или костей, в которых развивается остеопороз. А когда клетки и их продукты работают плохо, возрастает вероятность заболевания. Это может продолжаться достаточно долго и не всегда в активной форме, но если не предпринимать никаких изменений все может закончиться местным отказом ткани или вообще отказом всего организма.

На сегодняшний день ясно, что старение клеток это более сложный процесс, чем репликативное старение клеток, а укорочение теломер определяется не только недорепликацией, но и недорепарацией, а возможно, и другими процессами. Старение клеток включает в себя любые процессы, ведущие к нарушению клеточных функций. Практически все патологии, так или иначе, приводят к чрезмерному и быстрому укорочению теломер, которое на каком-то этапе становится не только следствием патологии, но и ее движущей силой, препятствующей клеточному размножению, а значит, регенерации. Клетки с короткими теломерами теряют генетическую стабильность и могут становиться родоначальниками опухолей.

Сокращение клеточных делений и потеря клеток

Одним из ведущих механизмов старения так же является потеря клеток, которая не может быть восполнена регенерацией. Мы уже знаем, что нормальные диплоидные клетки имеют ограниченный потенциал делений, и что теломеры хромосом при каждом делении укорачиваются, а также то, что фермент теломеразы способна восстанавливать длину теломер (было экспериментально показано, что активация теломеразы в исчерпавших лимит Хейфлика клетках возобновляет их пролиферацию). Теломеры стабилизируют уплотненную ДНК и охраняют хромосомы. Таким образом, укорочение теломер может служить причиной старения ограничения продолжительности жизни клетки и частоты ее деления, не только во всем организме, но и в отдельно взятом органе.

Становится очевидно, что для старения и смерти от старости вовсе не обязательно, чтобы лимит Хейфлика был исчерпан во всех клетках и тканях организма. Достаточно критичного исчерпания пролиферативного потенциала клеток в каком-то отдельном участке одной из тканей какого-либо органа. Кстати это повышает и вероятность развития характерных возрастных болезней - рака, инсульта, инфаркта, сердечной недостаточности и многих других. Эти болезни могут возникать и в более

молодом возрасте, и не обязательно в результате исчерпания лимита Хейфлика, однако в участке ткани, где лимит пролиферации клеток исчерпан и группа клеток поставлена перед необходимостью либо преодолеть лимит Хейфлика (рак), либо погибнуть (инсульт, инфаркт). Возникновение этих заболеваний более вероятно.

Для рака это показано достаточно четко. Одним из механизмов развития рака является результат исчерпания клетками пролиферативного потенциала, при котором более активная пролиферация эпителиальных клеток, в определенном участке ткани, приводит к критическому укорочению теломер. В сочетании с инактивацией определенных генов или соматическими мутациями, также накапливающимися с возрастом, это может приводить к тому, что такие клетки преодолевают лимит Хейфлика, а продолжающаяся их пролиферация (за пределом лимита Хейфлика) приводит к раннему канцерогенезу: включающаяся в этих клетках экспрессия теломеразы приводит к их активному злокачественному росту.

Что касается постмитотических клеток (кардиоциты, нейроны), то на их состоянии, сопряженном с функционированием снабжающих их сосудов, может неблагоприятно сказываться состояние тех групп клеток, которые исчерпали свой пролиферативный потенциал и тем самым снизили гомеостатические возможности всего организма.

С возрастом число участков в тканях организма, где клетки исчерпали свой пролиферативный потенциал, постепенно увеличивается. Причем в границах 50 лет и старше этих участков становится все больше и больше (константный биологический процесс). Чем менее интенсивно и меньшее количество раз делятся клетки в организме в целом, или в том или ином участке ткани, тем быстрее и чаще возникают различные проблемы со здоровьем и/или интенсивней протекают процессы старения. Соответственно увеличивается и вероятность развития болезней характерных для пожилого возраста. Здесь необходимо отметить, что ускорение укорочения теломер приводит к ускоренному старению организма (преждевременное или гиперактивное клеточное старение).

Укорочение теломер - это одна из основных причин ограничения числа клеточного деления и клеточного старения. Функцией теломер являются защита хромосом от деградации и их "слипания" друг с другом [Harley C. B., Futcher A. B., Greider C. W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. // Nature. - 1990. - Vol. 345, no. 6274. - P. 458-460].

Считается, что длина теломер может служить мерой клеточного потенциала деления и обуславливает процесс клеточного старения [Harley C. B., Vaziri H., Counter C. M., Allsopp R. C. The telomere hypothesis of cellular aging. // Experimental gerontology. - 1992. - Vol. 27, no. 4. - P. 375-382].

Например, когда длина теломер клеток сосудов в коронарных артериях или в глиальных клетках мозга сильно уменьшается, клетки начинают делиться меньшее количество раз (особенно, если теломеры уменьшаются и в стволовых клетках, отвечающих за "омоложение" клеточных конгломератов), начинаются возрастные изменения. Такие изменения вызывают болезни сердца и нейронов мозга [Takubo, K. et al "Telomere Lengths Are Characteristic in Each Human Individual. "Experimental Gerontology

37, (2002): 523-31].

И хотя непосредственно мышечные клетки сердца и нейроны в мозге не стареют, они все равно находятся в зависимости от других клеток, которые болеют или стареют. Эта зависимость регулируется процессами межклеточной коммуникации.

А когда больных клеток много и это длится достаточно долгое время, заболевают и находящиеся рядом с ними здоровые клетки. Так старение, происходящее в делящихся клетках, вызвавшее их болезнь, может распространиться или послужить стартовым механизмом для заболевания в других клетках, которые, возможно, вообще не делятся. По аналогии такой же процесс может происходить между "старой" и "молодой" клеткой. Следовательно, общее клеточное старение в большом количестве, без должного дополнения "молодыми" клетками, вызывает не только возрастные заболевания, но и необратимое старение всего тела. Если в вашем теле преобладают "молодые" клетки - то и вы молоды. Если же преобладают "старые" клетки - вы стары. Возможно, старение можно назвать продуктом клеточного "одряхления". Вот так все довольно просто и сложно одновременно.

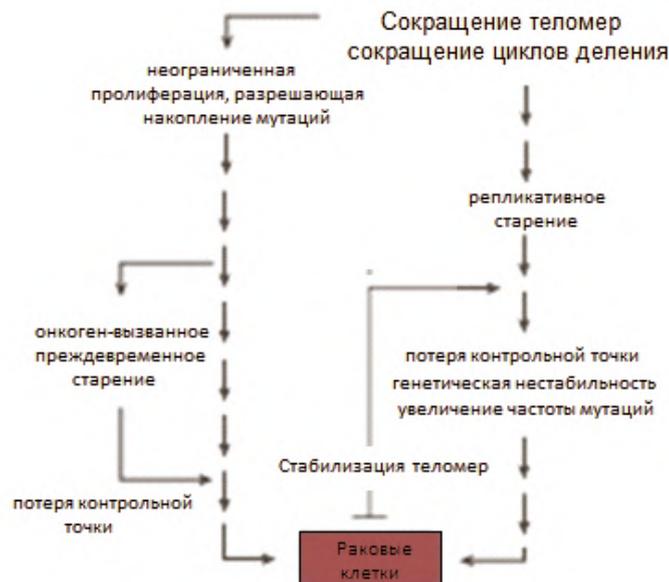
Клеточное старение определяется несколькими основными процессами:

- Снижение "работоспособности" клеток, которым не положено делиться (большинство нервных и мышечных клеток).
- Снижение "работоспособности" клеток, которым необходимо делиться и которые постепенно все более и более утрачивают способность к делению в необходимом / приемлемом количестве.
- Старение клеток в результате различных генетических мутаций.
- Нечувствительность к апоптическим сигналам, которые заставляют "старую" или ненужную клетку самоликвидироваться, вследствие чего такие клетки накапливаются, и достигается некий пороговый уровень, когда утрачивается прежнее здоровье тканей.

Есть "старческие болезни", развитие которых напрямую связано с сокращением теломеров. Эти болезни разделяются на две группы:

- Первую составляют в основном дегенеративные заболевания связанные с утратой функции (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, макулодистрофия, саркопения, и т. д.).
- Вторая группа состоит из болезней, связанных с усилением функции (например, аденома простаты, атеросклероз и др). Но наиболее страшной является рак.

Есть много факторов риска для образования злокачественной опухоли, но наиболее значимый из них все же остается фактор зрелого возраста. Вероятность опухолеобразования после достижения 50 летнего возраста возрастает почти экспоненциально. И это связано с тем, что короткие теломеры могут привести к увеличению генетической нестабильности, неправильным иммунным реакциям и, соответственно, к большим рискам возникновения и развития опухоли.



Так же по мере старения клеток уменьшается их способность реагировать на определенные внешние стимулы. Например эффект действия факторов роста, многих гормонов и других стимулирующих агентов на "старые", не способные к активному делению клетки, гораздо ниже, чем на способные к делению. И наоборот, на клетки с короткими теломерами токсины, антибиотики, химические нагрузки, радиация, тепловой шок оказывают более сильное воздействие. Так же такие клетки дают значительно более низкий ответ на стимуляцию инсулином или различными сыворотками.



Репликативное "необратимое" старение запускается после укорочения теломер до определенного уровня и одним из следствий этого старения является сокращение клеточных делений (происходит уменьшение лимита Хейфлика как для отдельно взятого типа клеток - старение органа, так и для всех соматических клеток - старение организма).

С возрастом скорость и количество делений клеток уменьшаются и клетки еще до достижения лимита деления становятся "покоящимися" т.е. неспособными к дальнейшему делению.

ИНТЕРЕСНАЯ ИНФОРМАЦИЯ!

Интересен факт того, что клетки после криогенной обработки "помнят" сколько раз они делились до заморозки.

Клеточное старение и старение стволовых клеток

Клеточное старение - это генетическая программа необратимой остановки клеточного цикла (репликативное сокращение пролиферирующих клеток), блокирующая реакцию клетки на пролиферирующие стимулы и факторы роста при наличии критически укороченных теломер и/или нерепарируемых повреждений ДНК. Этот загадочный феномен, играет важную роль в старении целого организма. В частности при более низких концентрациях теломеразы и при меньшей длине теломер в лимфоцитах периферической крови, в несколько раз увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, составляющих, как известно, главную причину старческой смертности. То же самое можно сказать и о клетках иммунной системы, где изменения могут нести серьезные отклонения в иммунных ответах.

Краткое описание стандартного или возрастного механизма старения клеток

Когда теломеры клетки становятся слишком короткими, а динамика их укорочения слишком быстрая, они включают механизмы, из-за которых деление и репликация клетки оказываются под запретом. Такая клетка утрачивает способность обновляться. Она "дряхлает" и в конечном итоге становится "старой". Если подобное случается со стволовой клеткой, она уходит на покой и больше никогда не покидает свою нишу. Состарившиеся клетки просто остаются на своих местах, но теперь они не в состоянии выполнять свои "профессиональные" обязанности. Их внутренние электростанции (митохондрии) перестают нормально функционировать, из-за чего клетке не хватает энергии.

ДНК "старой" клетки не может успешно взаимодействовать с другими ее структурными элементами. Как результат клетка перестает "успевать по хозяйству". Внутри нее становится тесно, потому что в ней помимо прочего накапливаются поврежденные белки и коричневые комки "мусора" - липофусцин (пигмент старения), который, например, вызывает дегенерацию желтого пятна в глазах и ряд неврологических болезней. Мало того, "старые" клетки посылают ложные сигналы тревоги в виде способствующих воспалению веществ, которые попадают в другие части организма.

По такому базовому принципу стареют все клетки нашего тела, будь то клетки печени, кожи, волосяных луковиц или стенок кровеносных сосудов. Вместе с тем в зависимости от типа клеток и их расположения процесс старения может сопровождаться некоторыми особенностями. Например:

- Так "старые" клетки костного мозга либо мешают стволовым

клеткам крови и иммунной системы делиться, либо, напротив, вынуждают их производить новые клетки крови в неконтролируемых объемах.

- "Старые" клетки поджелудочной железы могут не совсем правильно распознавать команды, которые регулируют выработку инсулина.
- "Старые" клетки головного мозга способны выделять вещества, из-за которых отмирают нейроны.

Таким образом, хотя процесс старения в большинстве изученных клеток и протекает по одному и тому же сценарию, разные виды клеток могут реагировать на него по-своему, и тем самым они вредят организму по-разному.

Так же, клеточное старение - это и стресс-индуцированное сокращение пролиферирующих стволовых клеток. В частности, это приводит к нарушению регенераторной способности тканей и на фоне возраст-зависимой активации апоптоза, в ряде тканей, при подавлении компенсаторной пролиферации (замещение одних клеток другими), происходят дегенеративные нарушения. Все это снижает резервные и общие функциональные возможности организма.

Показателями чрезмерного или активного клеточного старения могут быть:

- Длина теломер и что более важно - динамика их сокращения
- Дисфункция теломер, особенно преждевременная
- Локальное, часто повторяющееся или перманентно-хроническое воспаление, в том числе и скрытого характера (фантомное или опосредованное действие)
- Нарушения индукции процессов межклеточного матрикса (более тяжелое и длительное протекание заболеваний, прохая регенерация)
- Снижение пролиферативных способностей или утеря стволовых клеток
- Снижение количества и активности теломеразы или дефекты теломеразы

Хотя и существуют и другие факторы, из-за которых клетки перестают нормально функционировать, наступает клеточное, репликативное старение или клетки преждевременно умирают, а организм теряет способность к восстановлению тканей, все же сокращение теломер сказывается на этих процессах наиболее явно. К счастью, сокращение теломер можно замедлить, в том числе и при помощи направленного и контролируемого воздействия теломеразы.

Активация теломеразы

Активация теломеразы приводит к менее интенсивному сокращению теломер и наращивает их концевые участки -

следовательно, замедляет процессы клеточного старения. Однако интенсивное наращивание действия теломеразы несет в себе и риски перерождения клеток в онкологические. Очень важным остается вопрос: "Как замедлить старение, не вызывая развития злокачественных новообразований?"

Одним из предлагаемых путей является реактивация теломеразы в пролиферирующих клетках с одновременным стимулированием активности онкосупрессоров p53, p16 и ARF, и конститутивной сверхэкспрессией обратной транскриптазы (субъединица теломеразы). Есть основания полагать, что у человека в более старшем возрасте такая реактивация приводит к замедлению различных показателей старения без избыточных онкологических рисков. Помочь это осуществить может на сегодняшний день сертифицированное средство активации теломеразы - **ETALON cell** (*подробное описание, возможности применения и принцип действия описаны в конце данного издания*).

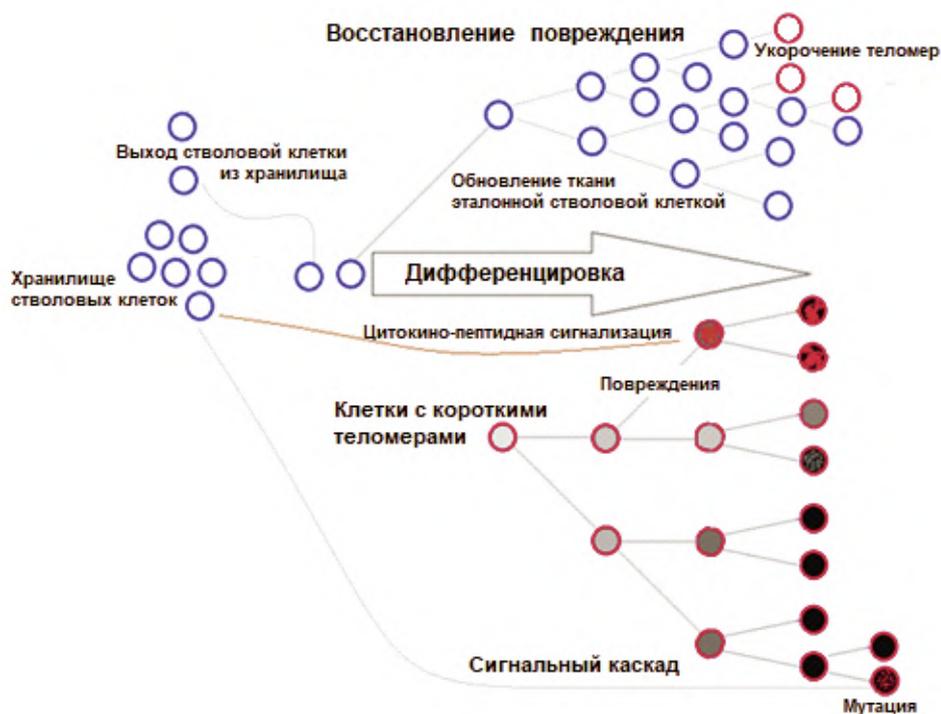
Программа по замедлению или снижению клеточного старения, так же, может быть активирована через теломераза-позитивные клетки, какими являются стволовые клетки. Как известно, снижение количества стволовых клеток (истощение собственных резервов стволовых клеток - клеточная адаптация) является одной из причин возрастно-зависимых нарушений регенерационной способности организма. Решения данной проблемы возможно несколькими путями

- Введение в организм человека извне выделенных эмбриональных стволовых клеток. В этом случае существуют риски не только при проведении самой трансплантации. Такое введение может приводить к отторжению чужих клеток.
- Перепрограммирование собственных дифференцированных стволовых клеток в "подобие эмбриональных клеток". Такое введение недифференцированных частей клеточных структур с направленным органо-системным действием, приводит к возникновению устойчивых, заранее запрограммированных свойств для собственных клеток организма, без введения извне непосредственно эмбриональных стволовых клеток.
- Благодаря обнаружению ряда регуляторных белков, обуславливающих свойства истинно стволовых клеток, стало возможным при их введении регулировать и/или стимулировать собственные резервные стволовые клетки человека, и менять экспрессивные свойства клеточного генома. Такое воздействие приносит изменения, корректировку, модулирование или модификацию, в том числе и на эпигенетическом уровне (предполагается, что это воздействие так же способно увеличивать продолжительность жизни человека).

Стволовые клетки и старение

Все клетки тканей человеческого организма произошли из стволовых клеток, которые, удивительным образом, способны превращаться в

самые разные виды специализированных клеток. Они обитают в, так называемых, нишах стволовых клеток, которые еще называются хранилищами или депо стволовых клеток. В них стволовые клетки "отдыхают" до тех пор, пока не понадобятся. Эти хранилища расположены в различных тканях и органах по всему телу. Так, стволовые клетки, предназначенные для обновления кожи, располагаются рядом с волосяными луковицами, для сердца – в стенке правого желудочка, для мышц – рядом с каждым мышечным волокном. И как только возникает необходимость в обновлении тканей, стволовые клетки тут же "спешат на вызов". Делясь, они производят клетки, способные к быстрому размножению (иногда их еще называют клетками-предшественницами), а некоторые из появившихся в итоге клеток затем превращаются в тот вид специализированных клеток, в котором нуждается организм.



Когда стволовая клетка делится, одна из новых клеток остается стволовой, а другая становится соматической

Если вы заболите, и вам понадобятся дополнительные иммунные клетки (белые кровяные тельца, они же лейкоциты), то стволовые клетки, до этого момента находившиеся в костном мозге, начнут стремительно делиться и проникать в кровеносную систему.

Стенки кишечника постоянно изнашиваются в процессе пищеварения, а частицы кожи все время отмирают. При этом, стволовые клетки непрерывно компенсируют потери, поддерживая эти ткани в дееспособном состоянии.

Если во время пробежки вы потянете икроножную мышцу, то часть мышечных стволовых клеток приступит к делению и каждая произведет

на свет по две новые клетки. Одна из них возьмет на себя роль стволовой клетки и займет место в уютной нише (самовоспроизведение), тогда как другая станет полноценным мышечным волокном, и тем самым поврежденная ткань будет восстановлена.

Старение стволовых клеток, так же, сопровождается многократным уменьшением в них теломеры и, как следствие, приводит и у них к уменьшению теломеров. Стволовые клетки перестают быть правильными репликативными шаблонами и даже начинают мутировать. Это становится причиной самых разнообразных болезней сердечно-сосудистой, пищеварительной, гормональной и нервной системы, развиваются проблемы, в том числе и дегенеративные, в мозге, в легких и в костях. Стираются хрящевые ткани, и наступает "коллапс суставов и костей". Кости становятся хрупкими и легко ломаются. Быстро развиваются такие формы патологии, как ревматизм, полиартрит, остеохондроз, радикулита и многие другие проблемы. Например, рассмотрим остеопороз, заболевание, получившее сейчас широкое распространение. Почти все пожилые люди им страдают: у них губчатые, хрупкие, "проваленные" кости. В структуре костной ткани образовались дыры, потому, что там не работает в должной мере регенерация при помощи "молодых" стволовых клеток или того хуже - они генетически поражены и при митозе передают не правильную информацию вновь зарождающимся клеткам.

Статистика неумолимая вещь. Так вот, согласно статистике еще 50 лет назад, переломы шейки бедра, в основном, случались после 80 лет, и за редким исключением после 60 лет. Сейчас они нередко наблюдаются уже после 55 лет и даже бывают... в 40 лет! Шейка бедра имеет тонкий наружный компактный слой и плотно наполнена стволовыми клетками. Когда они мутируют и умирают, совместно с другими клетками, имеющими уменьшенное количество делений, там образуются пустоты. Именно поэтому кость становится очень хрупкой, легко ломается и довольно долго, тяжело, а зачастую и неправильно срастается.

Но еще более страшно то, что такое же происходит в стволовых клетках иммунной системы. Без эталонных стволовых клеток иммунной системы организм теряет способность сопротивляться заболеваниям. В отсутствие правильной генетической информации от эталонных стволовых клеток "молодые" клетки иммунной системы перестают бороться с врагами человеческого организма - вирусами, болезнетворными микробами и бактериями, развиваются неспецифические иммунные и аутоиммунные реакции и ответы. Человека одолевают многочисленные недуги, он чаще и тяжелее болеет, более быстро стареет и умирает.

Клетки подвержены не только старению, но и ненаследственной или приобретенной генетической мутации. Накапливание мутагенной информации и ее передача, как эталонной, в процессе митоза (клеточного деления), приводит, в том числе, и к тому, что люди начинают выглядеть старше своих лет, начинают сталкиваться с возрастными болезнями в более раннем и не типичном для этих болезней возрасте. Как констатирует статистика некоторые старческие

болезни "помолодели". Следовательно, для замедления старения необходимо регулировать процесс клеточного обновления и поддерживать равновесие между процессом обновления и скоростью клеточной мутации.



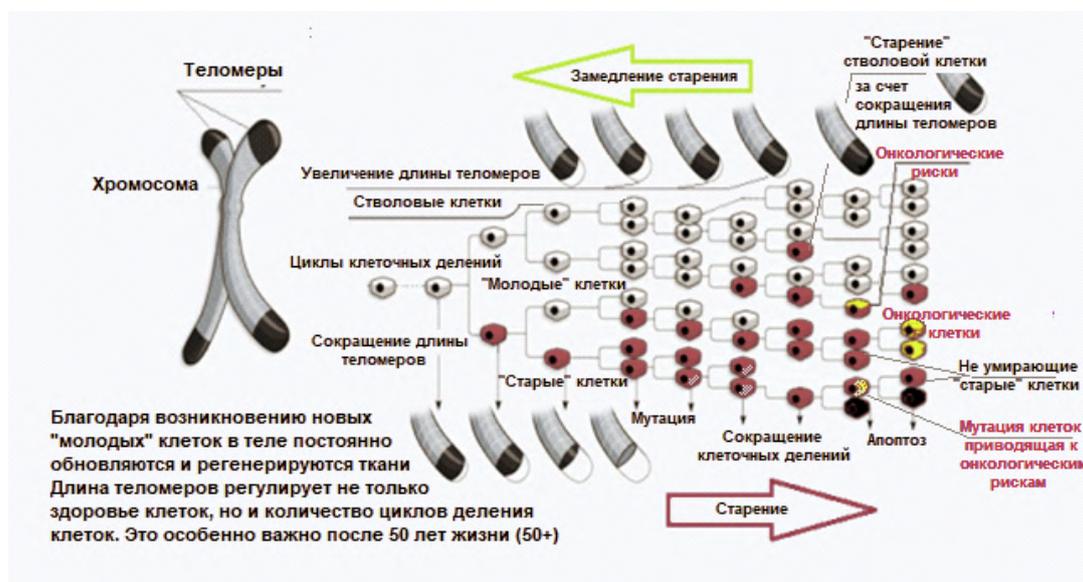
Интерес к регуляции механизма старения и, в частности, к продлению длины теломеров, растет очень бурно. Из-за этого в прессе и интернете появляется не только актуальная и достоверная информация, но и ошибочные данные, и даже рекомендации, соблюдение которых сопряжено с риском для здоровья. Так, например, некоторые производители кремов и некоторых пищевых добавок утверждают, что их продукция способствует удлинению теломер и активирует теломеразу. Их постоянное использование или употребление увеличивает продолжительность жизни. Вопрос об увеличении жизни в результате такого применения - достаточно спорен, однако такие средства, конечно лишь при условии, что они действительно действуют на организм подобным образом, повышают риски развития рака (потому что неконтролируемая активация теломеразы без онкосупрессивных факторов - опасна).

Поэтому настоятельно рекомендуется использовать научно подтвержденные, конкретные концепции и способы, а так же средства для того, что бы продлить "молодость" клеток и сделать вашу дальнейшую жизнь более здоровой, долгой и плодотворной. Концепция теломерного клеточного старения и регулировка динамики их сокращения - одна из них.

А вот чудесных секретов мгновенного омоложения или бессмертия Вы не отыщете - помните, их просто нет! Возможно пока....

Обновление клеток

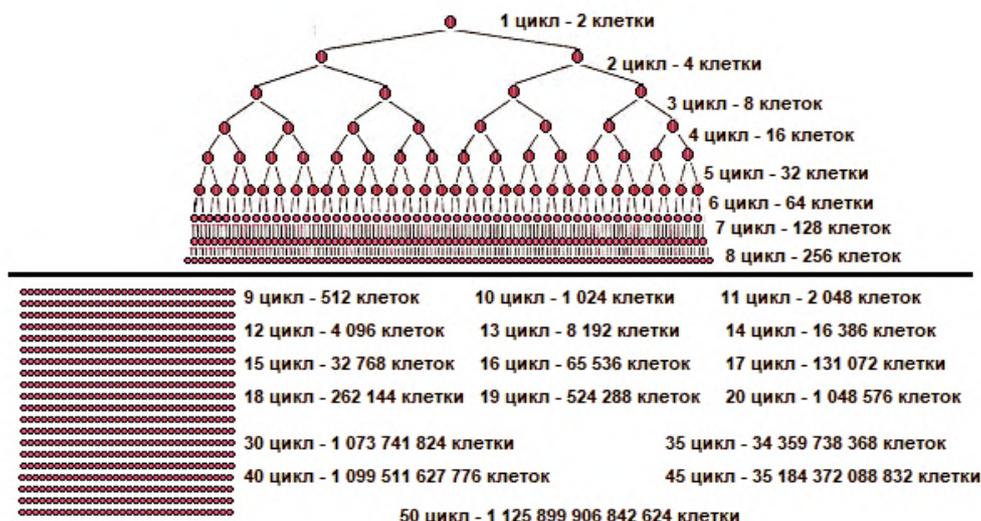
Итак, клетки размножаются делением, благодаря чему создаются точные копии материнской клетки. Этот процесс называется митозом. Биолог Леонард Хейфлик обнаружил, что большинство клеток в человеческом организме способны делиться лишь ограниченное число раз, а по достижении этого предела они умирают, ну или это должно было бы произойти в идеале. Однако это не всегда так. В большинстве своем граница предела клеточного деления составляет 50-52 раза (если нет никаких генетических проблем или эпигенетических отклонений). Однако с возрастом для обычных соматических клеток этот предел уменьшается вплоть до 20 клеточных делений. В этом случае как бы "выключается" процесс клеточного обновления (преждевременно останавливается клеточное деление). А роль "выключателя" играют теломеры, которые постоянно укорачиваются. Обычно, к концу жизненного цикла клетки теломеры достигают "критически" малой длины, и в клетке включаются механизмы остановки процесса копирования. Однако, теломеры ввиду многих обстоятельств, а главное фактора возраста могут сокращаться намного быстрее обычного (это называется динамикой или экспрессией сокращения теломер). Такое раннее сокращение, как раз, и приводит к снижению клеточных делений. Как правило, биологической возрастной границей, за которой начинается возрастное сокращение клеточных делений является возраст в 50 лет.



Предполагается, что буйный рост и регулярное обновление клеток при эмбриональном развитии, а так же более 50-кратное клеточное деление (по некоторым предположениям в эмбриональном периоде развития организма существуют клетки с 90-кратным клеточным делением), обусловлено репликацией "здоровых" стволовых клеток, являющихся

эталонными копиями. Этот процесс формирует и поддерживает, содержащийся в них в большом количестве фермент теломераза. В стволовых клетках - если поддерживать их здоровыми - присутствует достаточно теломеразы, чтобы они продолжали делиться на протяжении всей человеческой жизни (сколь бы долгой она ни была).

Именно благодаря стволовым клеткам, находящимся в хранилищах, появляются генерации новых "молодых" клеток. Таким образом, важнейшие ткани и органы тела постоянно обновляются. Этот принцип положен в основу терапии, препаратов и добавок, активирующих действие теломеразы, удлиняющих теломеры и/или регулирующих динамику их сокращения, а также воздействий на клеточном уровне, в том числе и эпигенетическими регуляторами.



Организм взрослого человека состоит в среднем из 10^{14} клеток. Например, в головном мозге и печени насчитывается примерно по 10 млрд. клеток, в иммунной системе около 300 млрд. клеток. В течение всей жизни человека в его организме происходит около 10^{16} клеточных делений. Клеточный состав многих органов за 70 лет жизни обновляется несколько раз.

Если говорить о возрастных изменениях, то при обновлении организма на клеточном уровне (от 8 до 15 месяцев) человек начинает чувствовать себя моложе, улучшается "клеточное здоровье", следовательно, и здоровье отдельных органов и всего организма в целом.

В свою очередь клетки, достигшие фазы "увядания", уже больше не способны делиться. В каком-то смысле они слишком "дряхлые" для этого. С одной стороны, даже хорошо, что такие клетки прекращают делиться - тем самым не передают далее накопленные "проблемы и ошибки" или еще того хуже не способствовали рискам возникновения рака. Но с другой стороны, даже не делящиеся "дряхлые" клетки отнюдь не безобидны. Они довольно часто "путаются" и при клеточной коммуникации не посылают нужные сигналы другим клеткам организма. Они так же "отравляют" находящиеся рядом клетки, которые будучи еще достаточно жизнедеятельными, перестают быть способны полностью и

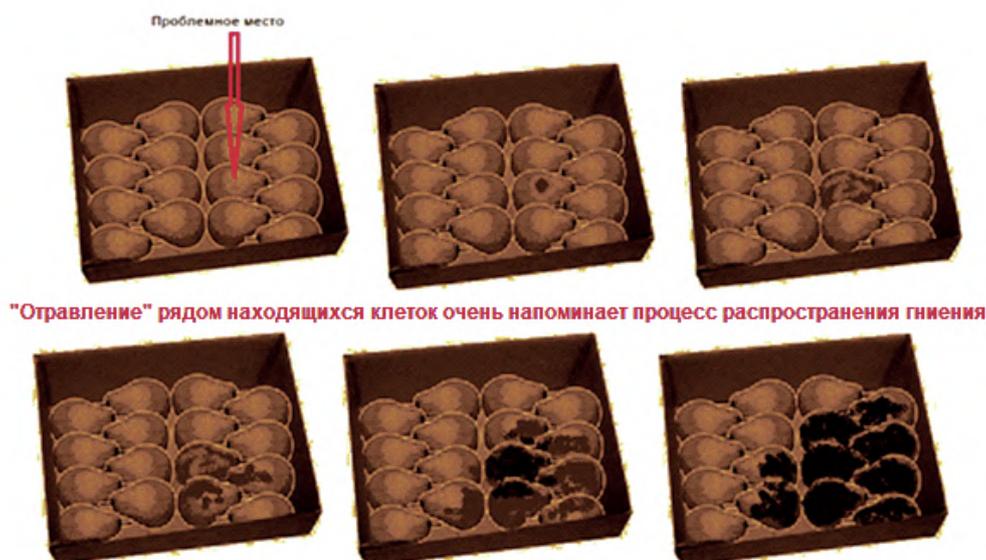
добросовестно справляться со своими обязанностями. Они становятся больными без видимых на то причин (это может быть одна из причин формирования хронической патологии). Если это происходит с клетками иммунной системы или с не обновляемыми (мало обновляемыми) клетками нашего организма это становится особенно опасно и чревато последствиями.

Когда слишком много клеток достигает фазы "увядания", ткани организма начинают стареть. Так, например, когда количество "дряхлых" клеток в стенках кровеносных сосудов достигает критической отметки, артерии теряют эластичность, что повышает риск сердечного приступа.

Или, когда борющиеся с инфекцией клетки иммунной системы, из-за переданной им неправильной информации, не могут распознать инфекционных агентов многократно повышается риск заболеть.

Подобная ситуация может возникать и при аутоиммунных реакциях или проблемах.

"Старые" клетки так же выделяют вещества, способствующие воспалению, в том числе и его скрытых форм, когда даже "молодые" иммунные клетки его не распознают, из-за чего организм становится более уязвимым для хронических заболеваний.



Так, что существование "старых" клеток должно завершаться не только их возможной гибелью, но и обязательной заменой более "молодыми" сородичами. Этот механизм замены называется системным клеточным обновлением.

Если, в силу каких-либо причин, системное клеточное обновление не происходит природным биологическим путем (в идеале), то на сегодняшний день, для некоторых органов и систем, такое обновление можно провести и смодулировать искусственно (информация об этом приведена). Оно должно происходить по мере надобности или:

- Для возрастов до 40 лет - 1 раз в 8 лет
- Для возрастов до 55 лет - 1 раз в 5 лет

- Для возрастов до 65 лет - 1 раз в 2,5-3 года
- Для возраста 65+ - 1 раз в 1,5-2 года

По принципу своего действия и "точке приложения" системное клеточное обновление отличается от воздействия на теломеры и активацию теломеразы. Поэтому эти воздействия могут применяться, как отдельно (самостоятельно), так и, после достижения 50^{-ти}-летнего возраста, совместно, дополняя друг друга.

Проблемы с физическим здоровьем возникают по многим причинам, но преждевременное развитие болезней, и т.н. старческие заболевания зачастую являются следствием клеточного старения. Когда люди говорят, что боятся старости, обычно это означает, что они боятся тяжелых болезней. Они боятся, что не смогут самостоятельно подняться по лестнице, боятся остеопороза - искривления позвоночника и переломов, так как после них им будет сложно восстановиться, их страшит потеря памяти и здравого рассудка, их пугают любые физические последствия заболеваний. Но больше всего их пугают социальные последствия - зависимость от окружающих, невозможность нормально взаимодействовать с друзьями и родными.

Хочу еще раз напомнить, что для поддержания здоровья очень многие человеческие клетки должны непрерывно обновляться. Активно обновляться должны клетки в таких местах организма, как:

- иммунная система;
- кровеносная система, особенно стенки кровеносных сосудов;
- кожа;
- печень;
- кишечник;
- поджелудочная железа;
- легкие;
- и некоторые участки мозга, в том числе гиппокамп (отдел мозга, отвечающий за обучение и память).

Итак, чтобы все эти важнейшие ткани и органы оставались здоровыми, в организме человека работает точно откалиброванная система, которая определяет, когда та или иная клетка нуждается в обновлении. Даже если ткань и выглядит неизменной на протяжении многих лет, ее клетки непрерывно заменяются новыми со строго установленной скоростью. Однако не забывайте, что большинство клеток могут делиться лишь ограниченное число раз. Когда клетки теряют способность к обновлению, состоящие из них ткани тела начинают стареть и терять функциональность. И это наиболее заметно с годами.



Экспрессия генов влияет на то, как в клетках с помощью хромосом производятся белки и другие ключевые молекулы. У "молодых" клеток - "молодой" паттерн экспрессии генов, а у "старых" клеток - "старый" паттерн. Каждое укорочение теломер замедляет скорость экспрессии генов. В результате скорость восстановления ДНК и молекул замедляется, соответственно, ДНК и другие молекулы получают все больше повреждений. В конце концов клетки теряют свои функции и способность к делению.

- Все клетки устают и изнашиваются, вне зависимости от возраста.
- Клетки не накапливают повреждения пассивно.
- Когда клетки стареют, падает скорость их восстановления и обновления.
- Когда повреждения недостаточно быстро восстанавливаются - начинаются проблемы мутации и онкологические проблемы.
- "Молодые" клетки способны восстанавливаться полностью, а "старые" - нет. Однако восстановлению "старых" клеток может помочь теломераза и изменение экспрессии генов (эпигенетическая перекодировка или модуляционное перепрограммирование).

Теперь мы можем изложить теломерную теорию в одном предложении. **Теломеры укорачиваются, экспрессия генов меняется, восстановление и обновление клеток замедляются, ошибки медленно накапливаются, в том числе и в стволовых клетках, уменьшается количество клеточных делений, клетки стареют, мутируют и погибают.**

Эпигенетический аспект старения

Хотелось бы обратить ваше внимание на одну особенность механизма клеточного старения. Точнее сказать, на своего рода, цикличность изменений клеточных иммунных ответов при старении организма, приводящих к эпигенетическим изменениям. Экспериментальные и клинические наблюдения современных сторонников различных теорий старения, подтверждают эту схему действия механизма клеточного старения. Непосредственно на эпигенетику клеток влияют воспаления и разного рода повреждения тканей, биологическое клеточное старение

(конечная фаза цикла клеточных делений), изменение на уровне цитокиновых реакций (психика и нейро-сигнальная функция), а также факторы роста.



Итак, механизм старения формируется двумя большими группами процессов:

- Ментальные процессы старения - происходящие в сознании
- Биологические процессы старения - происходящие в тканях и органах

"Здоровые" и "больные" годы

В жизни каждого из нас есть так называемые "здоровые" и "больные" годы. Это чисто вымышленные понятия, которые необходимы лишь для обозначения возможных временных, возрастных промежутков. Под понятием "больные" годы имеются в виду годы, омрачаемые возрастными болезнями: артритом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, проблемами клеток мозга, диабетом, болезнями легких, проблемами с иммунной системой, раком и т. д. В эти годы часто ухудшается состояние кожи и волос. Причем дело не ограничивается какой-то одной болезнью. Как правило, возрастные проблемы приходят группами. Зачастую возрастные болезни приближают смерть.

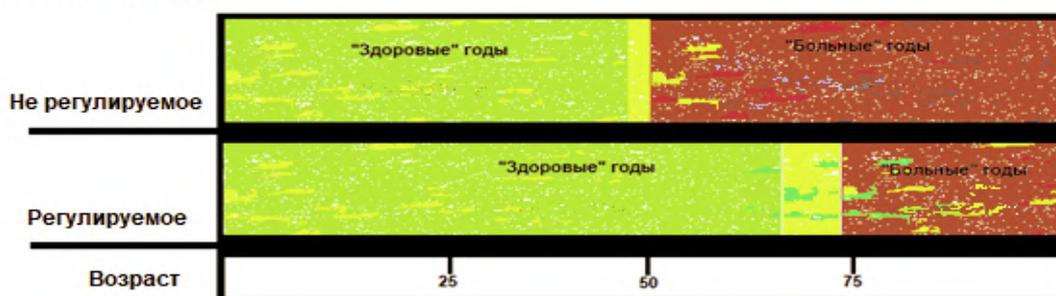
То есть, люди умирают раньше, чем могли бы (биологически). Жизнь же людей, которые, несмотря на эти болезни, продолжают жить, становится не только не такой яркой и энергичной, но и тяжелой или просто "невыносимой".

Из-за преждевременного клеточного старения истощается иммунная система, учащаются боли и деструкции в мышечной системе, суставы начинают стареть, а значит, возможно, скоро начнется и их дисфункция, начинают проявляться сбои в работе клеток мозга и нервной системы, появляются первые "сигнальные" симптомы сердечно-сосудистых заболеваний. Организм не в состоянии работать как прежде и тело

вынуждена "мириться" с болезнями, усталостью и общим дискомфортом.

Но все может быть и наоборот. Постоянная поддержка "клеточного здоровья", а следовательно, и замедление клеточного старения скорее всего не даст возможность подобным проблемам развиваться или проявляться в полной мере. И как следствие качество жизни после 50 лет будет сильно различаться от тех у кого "клеточное здоровье" находится не на самом лучшем уровне. Конечно, и те, и другие люди вполне могут дожить даже до 100 лет. Но вот как они доживут и в каком состоянии? Вот это вопрос... Старение и смерть неизбежны, но мы в силах повлиять на то, какой будет наша жизнь до самого конца. Мы можем жить лучше и полнее не только сейчас, но и в старости.

Сокращение теломер



На данном рисунке схематически показана разница проживания т.н. здоровых и больных годов при регулируемом и не регулируемом сокращении теломер (от мысленной границы в 50 лет)

Давайте, чисто гипотетически, представим двух людей с одинаковым биологическим возрастом 50 лет. До своих 50 лет они могли бы иметь вполне "здоровые" годы, но после 50 лет клеточные характеристики претерпевают биологические изменения. Меняются клеточные реакции и адаптивные возможности, уменьшается количество циклов клеточного деления и, наоборот, увеличивается количество клеточных мутаций. Как видно на схематическом рисунке, начиная с 50⁻летнего возраста у человека, не регулирующего сокращение и динамику сокращения теломер (не активирующего теломеразу) уже начались его "больные" годы. Болезни прогрессируют, и если ничего не менять, то они довольно скоро начнут формироваться в хронические и переходить в более тяжелые и даже опасные формы. Так, сильно увеличиваются онкологические и мутагенные риски, риски возникновения старческой деменции, болезней Альцгеймера и Паркинсона, остеопороза, атеросклероза, инсульта или инфаркта, эмфиземы легких, и др. Человек начинает быстро стареть.

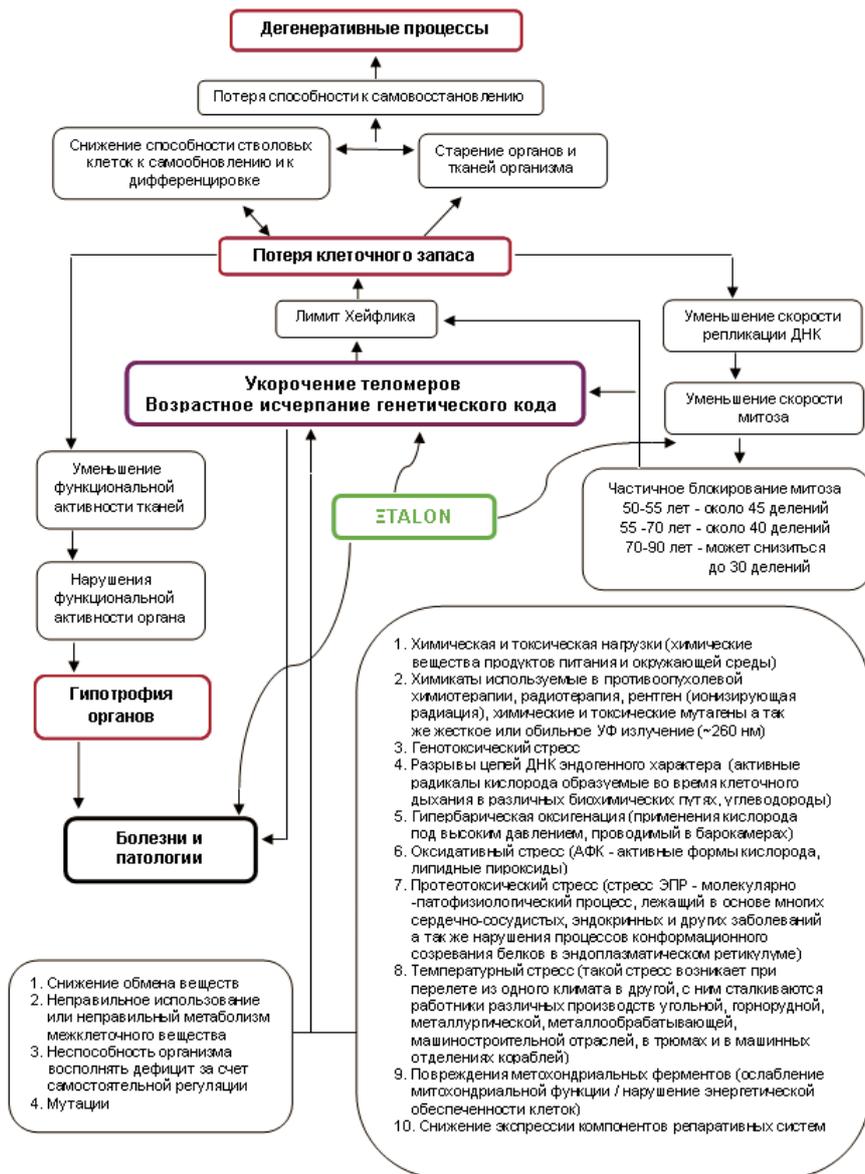
Все обстоит иначе у человека регулирующего сокращение теломер. Даже в свои 60 лет он по-прежнему может наслаждаться жизнью с хорошим здоровьем. Конечно, со временем он тоже неизбежно начнет стареть, но это будет лишь ближе к 80 годам. Возможно, только тогда ему станет сложнее поддерживать свой прежний темп жизни и ощутить

свои "больные" годы, а возможно и нет. Тем не менее, даже если "больные" годы наступят, то, скорее всего, уместятся в весьма короткий период, завершающий долгую и продуктивную жизнь.

Конечно это вымышленные персонажи, на которых показано вероятное развитие событий, которое по статистике может быть актуальным для 35-40% людей, после достижения 50 летнего возраста, после 60 лет этот процент составляет - уже около 65-70%, а после 70 лет жизни - актуальность такого развития событий составляет более 85%.

Взаимосвязь длины теломеров и деструктивных процессов

Далее хотелось бы рассмотреть, как формируется и регулируется здоровье на клеточном уровне. Показать, что собой представляет укорочение теломеров, преждевременное клеточное старение, а так же возрастное истощение генетического кода (эпигенетические изменения) и какой удар они способны нанести организму. Рассмотрим, как можно избежать этого процесса и даже частично обратить его вспять. Заодно заглянем вовнутрь клетки и рассмотрим процессы, протекающие в ней.



Перед тем, как рассмотреть обычные возрастные изменения длины теломеров, посмотрим, что еще влияет на их длину и динамику их укорочения, а так же обратную сторону этого процесса - что влекут за собой такие изменения.

На длину теломер и изменения генетического кода могут влиять:

- **Снижение обмена веществ (метаболизм).** Обмен веществ, объединяет все химические реакции в организме. Они происходят непрерывно и включают катаболизм (разрушение белков, жиров и углеводов для получения энергии и "строительных материалов") и анаболизм (создание клеток, синтез гормонов и ферментов). Практически все наши ткани в организме регулярно обновляются.

Для их построения и восстановления нужен материал т.н. "кирпичики" - это в первую очередь белки и жиры, и движущая сила - это энергия. Все процессы взаимодействия микро- и макромолекулярных соединений и оборот энергии, необходимой для подобных процессов, называется обменом веществ. Метаболизм имеет первостепенное значение для поддержания температуры тела, работы мозга, сердца, почек, легких, пищевой, эндокринной и нервной систем. Метаболизм можно разделить на основной (или базальный), который происходит постоянно, в том числе во сне, и дополнительный, связанный с любой активностью, отличной от покоя. Снижать метаболизм может психоэмоциональное состояние (стресс факторы и отношение к ним или их проживание), питание (хотя у каждого человека существует индивидуальная реакция на рацион питания, долговременное употребление слишком малого количества калорий замедляет метаболизм), совсем другое дело это программы по резкому снижению веса, особенно экстремальные диеты, которые пожалуй сильнее всего снижают метаболизм, слишком низкие физические нагрузки (или еще в большей степени их отсутствие), долговременный недостаток сна (например, по результатам исследований, если спать по 4 часа в сутки 5 дней подряд, то скорость обмена веществ замедлится в среднем на 2,6%, если то же самое проделать в течении месяца - снижение достигнет уровня 8-10%), злоупотребление алкоголем и курение, уровень выработки гормонов в частности гормонов щитовидной железы (метаболизм автоматически снижается при гипофункции щитовидной железы). Результат снижения или устойчивости всей системы обмена веществ может зависеть и от особенностей генетики человека. Если же все ткани обновляются с нормальной скоростью и нет постоянных, повторяющихся нарушений здоровья, обеспечиваются все потребности организма в энергии и питательных веществах - такой метаболизм считается нормальным.

- **Неправильное использование или неправильный метаболизм межклеточного вещества.** Основными компонентами внеклеточного вещества (внеклеточного матрикса) являются гиалуроновая кислота (является одним из основных компонентов межклеточного вещества, принимает значительное участие в пролиферации и миграции клеток а так же регенерации ткани), гликопротеины (коллаген, эластин и большинство белковых гормонов) и протеогликаны (высокомолекулярные сложные белки), а так же другие компоненты, такие как фибрин, эластин, фибронектины, ламинины, нидогены, гидроксипатит. Межклеточным веществом можно считать так же плазму крови и лимфатическую жидкость. Межклеточное вещество составляет основу соединительной ткани, обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ. Кроме того, клетки соединительной ткани образуют с веществами матрикса

межклеточные контакты, которые могут выполнять сигнальные функции. Химический состав и физические свойства межклеточного вещества в различных типах соединительной ткани весьма разнообразны. Данные различия объясняют разную консистенцию тканей. Так например, межклеточное вещество крови - жидкость, рыхлой соединительной ткани - золь (коллоидный раствор), хрящевой ткани - затвердевший гель, а костной ткани - твердое вещество с большим количеством минеральных солей. Что касается жировой ткани, то ее физические свойства определяются состоянием внутриклеточного жира. Межклеточное вещество - это стартовый плацдарм для воспалительных и иммунных реакций.

- **Неспособность восполнения дефицита за счет функции саморегуляции.** Саморегуляция - это активное управление функциями организма и его поведением для поддержания оптимального уровня жизнедеятельности, а так же постоянства внутренней среды и обменных процессов с целью приспособления организма к меняющимся условиям среды. Саморегуляцию следует рассматривать как - саморегуляцию физическую и саморегуляцию психическую. Для сохранения жизни организма и психики у человека имеется механизм автоматической саморегуляции, который довольно совершенен и гибок. Это проявляется в возможности самообучения, взаимозаменяемости органов и систем организма при их частичной утрате или повреждении. Физиологически саморегуляция обусловлена работой механизмов коры головного мозга и вегетативных нервных центров. Вегетативная нервная система обеспечивает координацию работы внутренних органов и систем организма в функциональной связи с центральной нервной системой и корой головного мозга. Физиологической основой деятельности механизма саморегуляции является рефлекс а в основе простейшего рефлекса лежит реакция клетки на гуморальное, химическое, электрическое раздражение. Однако механизм саморегуляции может давать сбой, когда биологический организм долгое время работает на пределе или возникают сильные перегрузки психики человека, связанные с его высшей нервной и социально-психологической деятельностью. Управление собственным оздоровлением и своей психикой позволяет человеку комфортно существовать и максимально не зависеть от агрессивного воздействия среды, замедляя, таким образом, укорочение теломеров (следовательно регулировать процессы старения).
- **Клеточные мутации.** Любое изменение совокупности наследственного материала, заключенного в клетке организма, которое может быть унаследовано потомками данной клетки, является клеточной мутацией. Мутации появляются постоянно в ходе процессов, происходящих в клетке. Основные процессы,

приводящие к возникновению мутаций - это репликация ДНК, нарушения репарации ДНК, транскрипции и генетическая рекомбинация. Спонтанные повреждения ДНК встречаются довольно часто и такие события имеют место в каждой клетке. Для устранения последствий подобных повреждений имеются специальные репарационные механизмы (например, ошибочный участок ДНК вырезается и на этом месте восстанавливается исходный). А вот передающиеся репликативные мутации возникают лишь тогда, когда репарационный механизм по каким-то причинам не работает или не справляется с устранением повреждений. Если внутри- и внеклеточные защитные механизмы не распознали мутацию и клетка прошла процесс деления, то мутантный ген передастся всем потомкам клетки и, чаще всего, приводит к тому, что клетки этой репликационной линии начинают функционировать иначе. Эти же репликативные мутации сокращают длину теломеров. Их сокращение, в последующих периодах, в свою очередь создает предпосылки, при которых в новорожденных клетках подобные мутации повторяются без попыток их репарации, т.е. становятся "эталонными". Возникают постоянно передающиеся клеточные мутации. Постоянно передающиеся репликативные мутации (постоянно передающиеся ошибки ДНК-полимераз) наиболее часто возникают в генах "старых" клеток, в более пожилом возрасте [Pham P., Bertram J. G., O'Donnell M., Woodgate R., Goodman M. F. A model for SOS-lesion-targeted mutations in *Escherichia coli* // *Nature*. - 2001. - 408. - P. 366-370]. Такие долговременно передающиеся "эталонные" мутации в соматической клетке сложного многоклеточного организма могут привести к злокачественным или доброкачественным новообразованиям. Число мутаций в человеческих клетках с возрастом возрастает десятикратно.

- **Генотоксический стресс.** Универсальным проявлением генотоксического стресса является ухудшение способности органов поддерживать базовый уровень гомеостаза, нарушение регенеративных реакций и дифференцировки локализуемых стволовых клеток, находящихся в активно делящихся тканях. То есть утрачивается способность соматических тканей к обновлению, которое обеспечивается стволовыми клетками. А так же способность адекватно реагировать на токсические, клеточные, стрессовые нагрузки. Так, для многих тканей в среднем возрасте характерно постепенное умеренное ухудшение функций, которое значительно ускоряется в более поздние годы и становится особенно очевидным в преклонном возрасте, особенно в условиях, вынуждающих организм преодолевать сильные стрессорные воздействия посредством запуска физиологических или регенеративных процессов. Судя по всему, на анатомическом и физиологическом уровнях сниженная способность тканей к самообновлению и неадекватные регенеративные реакции тесно взаимосвязаны с классическими возрастными проблемами:

атрофией мышц, анемией, ослабленным иммунитетом и медленным заживанием ран. Из-за тотального ухудшения функционального состояния тканей пожилой возраст является основным фактором риска развития хронических заболеваний. Генотоксический стресс в пожилом возрасте является также основным фактором риска развития рака. Таким образом, в целом заболевания пожилого возраста являются основной причиной плохого состояния здоровья людей. Подверженные генотоксическому стрессу тканевые стволовые клетки так же приводят к повышенному риску озлокачествления. Генотоксические повреждения ДНК, нарушающие функции теломер, также ускоряют старение, вызывая глобальную атрофию тканей и истощение резервов стволовых клеток. Уменьшение количества стволовых клеток в данном случае происходит преимущественно в результате p53-опосредованного прекращения пролиферации, преждевременно биологического старения и/или апоптоза.

- **Протеотоксический стресс.** Протеотоксический стресс в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) или стресс ЭПР - это типичный молекулярно-патофизиологический процесс, лежащий в основе многих сердечно-сосудистых, эндокринных и других заболеваний. Он может быть вызван нарушениями процессов конформационного созревания белков. Может быть, одним из механизмов развития окислительного стресса (активные формы кислорода АФК), как ответ на увеличение активности оксидоредуктазы ER01. Известно, что любой белок в клетке и межклеточном матриксе имеет риск подвергнуться необратимому окислению (карбонилирование), неферментативной реакции с глюкозой и продуктами ее окисления (гликирование и гликоксидация с образованием конечных продуктов гликирования), сшиванию с продуктами окисления жиров (липидная пероксидация белка), сшиванию между собой (с другим белком) или сшиванию с ДНК. Протеасомы, как правило, цитоплазматическими и митохондриальными ферментами утилизируют поврежденные таким образом белки, однако активность этих ферментов и структур клетки с возрастом падает. Еще одним способом избавления от поврежденных белков или целых клеточных органелл является автофагия. Но с возрастом, в результате нарушения регуляции определенных генов, снижается активность процессов утилизации поврежденных белков (микроавтофагия) и поврежденных митохондрий (митофагия). Как следствие, происходит накопление старческого пигмента липофусцина, запускающего каскад неблагоприятных для нашего долголетия изменений. Задачей некоторых других клеточных ферментов, наоборот, является восстановление отдельных белковых повреждений. Но, при клеточном старении отмечается снижение уровней этих восстанавливающих ферментов, а так же уровня их активности. Белок с естественной пространственной укладкой, как

правило, растворим в воде, поскольку он несет на своей поверхности заряженные аминокислотные группы, тогда как окисленные белки утрачивают заряд, становятся водоотталкивающими и слипаются в агрегаты. Накопление агрегатов в зависимости от места их образования вызывает либо стресс в эндоплазматической сети (это способствует снижению чувствительности или нечувствительности клетки к инсулину, системному воспалению, клеточному старению или преждевременной гибели клетки), либо митохондриальный стресс (митохондрия выделяет большее количество свободных радикалов). Однако, источник АФК при стрессе ЭПР и связь гиперпродукции АФК со стрессом ЭПР остаются предметом дискуссий. Тем не менее, при протеотоксическом стрессе возникают все характеристики клеточного старения.

- **Оксидативный стресс.** Оксидативный стресс - это состояние, при котором в организме слишком много свободных радикалов АФК - активных форм кислорода и липидных пероксидов. Такое состояние может запустить цепную реакцию, которая нарушит целостность клеток, приводя их к повреждению или гибели. Тем не менее, надо понимать, что свободные радикалы постоянно возникают в здоровом организме. Они участвуют в борьбе с бактериями и мутирующими клетками, поэтому крайне необходимы для иммунитета. Однако под влиянием вредных факторов, например, плохой экологии, приема некоторых лекарств, табачного дыма, стресса или большой физической нагрузки они могут начать вредить организму, провоцировать развитие инсульта, диабета второго типа, рака, негативно влиять на работу мозга, повреждать нейроны и даже полностью разрушать клетки. Оксидативный стресс часто связан с синдромом хронической усталости, вялостью и сонливостью, с проблемой сосредоточиться, частым ухудшением настроения при котором все раздражает без особых причин, а так же с хроническими депрессиями и повышенным чувством тревоги.
- **Гипербарическая оксигенация.** Форма оксидативного стресса (внешний фактор), возникающая при применении кислорода под высоким давлением в условиях барокамеры.
- **Разрывы цепей ДНК эндогенного характера.** Возникают клеточные повреждения за счет агрессивного воздействия активных форм радикалов кислорода, образуемых во время клеточного дыхания в различных биохимических путях. Другие повреждения ДНК могут возникать благодаря чрезмерному воздействию углеводов.
- **Химическая и токсическая нагрузки.** Сокращению теломер и ускорению процессов старения способствует воздействие на организм вредных и отравляющих химических веществ, продуктов

питания и окружающей среды (химические и токсические мутагены). Отдельно можно выделить воздействие химикатов, используемых в противоопухолевой химиотерапии, радиотерапии, рентгеновского излучения, а так же жесткое или обильное УФ-излучение (~260 нм).

- **Температурный стресс.** Такой стресс, как правило, возникает при перелетах из одного климата в другой (особенно часто повторяющихся). С данным стрессом сталкиваются работники различных производств угольной, горнорудной, металлургической, металлообрабатывающей, машиностроительной отраслей, а так же люди, работающие в трюмах и в машинных отделениях кораблей.
- **Повреждения митохондриальных ферментов, ослабление митохондриальной функции и нарушение энергетической обеспеченности клеток.** Митохондрии - это индикаторы функционального состояния клеток. Они наиболее чувствительны к агрессии. Известно, что одним из первых признаков аутолиза (гибели) клетки является вакуолизация митохондрий. Хотя митохондрии и относятся к стабильным структурам, в клетках происходит их постоянное обновление. Деструкция (разрушение) избыточного числа митохондрий осуществляется при помощи процессов аутофагии вакуолями, которые играют роль вторичных лизосом. Причины повреждения (альтерации) митохондрий связаны с нарушением производства АТФ. АТФ производится фосфорилированием АДФ. Эта реакция связана с окислением восстановленных веществ в дыхательной цепи ферментов. Из повреждений митохондрий можно выделить:
 - Изменение их формы, набухание митохондрий наблюдается при голодании, гипоксии, интоксикациях, лихорадке, мышечных заболеваниях, назначении тироксина и т.д.
 - Кальцификация или омелотворение митохондрий. Это необратимые состояния, при которых на внутренней мембране могут образовываться преципитаты фосфата кальция.
 - Изменения структуры крист митохондрий. Деформация размеров крист, их формы и уменьшение их числа встречается при пониженной активности митохондрий, а увеличение числа крист митохондрий - свидетельствует о возрастании функциональных потребностей клетки.
 - Изменение структуры плотных гранул митохондриального матрикса. Кроме кальция, магния, фосфора и других неорганических субстанций, матрикс плотных гранул образован протеинами и липидами. Их увеличение в объеме наблюдается в клетках, перенасыщенных ионами кальция, что может вести к смертельному повреждению клетки.

- Гипертрофия (увеличение в объеме) этих гранул выявлена при ишемии миокарда, в гепатоцитах при интоксикации четыреххлористым углеродом, в мышечных клетках при тетанусе. Уменьшение или исчезновение плотных гранул происходит в онкоцитах, гепатоцитах и клетках кишечного эпителия при ишемии.
- Увеличение числа и размеров митохондрий. Избыточное увеличение числа митохондрий проявляется появлением в цитоплазме клеток оксифильных гранул. Такие клетки известны как онкоциты или, например, в щитовидной железе, как клетки Гюртля. Они имеют обильную цитоплазму, ядро в них часто отодвинуто к периферии. Онкоциты выявляются часто в щитовидной, парашитовидных, слюнных, бронхиальных и молочных железах. В секретирующих клетках онкоцитарная трансформация свидетельствует об изменении белкового синтеза. Клетки, цитоплазма которых богата митохондриями, встречаются и при других патологических состояниях, например, при гипертрофии, воспалениях, опухолях.
- Мегамитохондрии. Митохондрии способны к ауторепликации и могут расти и делиться, достигая гигантских размеров, иногда больше чем ядро. Мегамитохондрии встречаются, например, в гепатоцитах при алкоголизме и при циррозе печени, в эпителиальных клетках канальцев почек при нефротическом синдроме, при дефиците рибофлавина, при интоксикации бромидом, при некоторых мышечных заболеваниях. Однако, после устранения интоксикации уже через несколько часов происходит возврат гигантских митохондрий к норме.
- Дисфункция митохондрий может привести к нейропсихическим нарушениям, мигрени, инсульту и инсульт-подобному состоянию, нейропатии и связанными с ней проблемами, нарушению терморегуляции, сердечным блокадам, кардиомиопатии, неалкогольному повреждению печени, нарушению глюконеогенеза, диабету, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, утомляемости, респираторным проблемам, включая периодическую нехватку воздуха.
- **Снижение экспрессии компонентов репаративных систем.** Репаративные системы обладают способностью исправлять химические повреждения и разрывы в молекулах ДНК, поврежденных при ее биосинтезе. Снижение функции восстановления клеток связывают с некоторыми наследственными болезнями (например, пигментно ксеродермой). Так же полагают, что от 80 до 90 % всех раковых заболеваний связаны со снижением экспрессии компонентов

репаративных систем или полным отсутствием репарации ДНК [А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. Молекулярная биология. - М.: Академия, 2003].

Укорочение длины теломер и изменения генетического кода несут за собой следующие изменения:

- Уменьшается количество клеточных делений (изменение лимита Хейфлика для клеточных циклов).
- Образуется потеря клеточного запаса. Это в свою очередь образует два отдельных и одновременно взаимоперетекающих друг в друга процесса:
 - Снижение способности стволовых клеток к самообновлению и к дифференцировке (меньшее количество новых "молодых", эталонных клеточных структур)
 - Старение органов и тканей организма (меньшее и не такое интенсивное количество делений, образование в клеточных конгломератах тканевых структур застоя "старых" клеток не подверженных апоптозу, искажения или "перекос" в клеточной коммуникации)
- Оба эти процесса создают условия для потери организмом способности к самовосстановлению
- Что в свою очередь (со временем) приводит к возникновению различных дегенеративных процессов

Другой веткой деструктивных изменений при потере клеточного запаса является:

- Уменьшение скорости репликации ДНК
- Уменьшение скорости митоза (вернее будет сказать времени подготовки и перехода из фазы цитокинеза в интерфазу - описание фаз митоза будет немного дальше в разделе "клеточное деление")
- Затем, в зависимости от биологического возраста наступает уменьшение общего количества дивизионных клеточных делений со стандартных 50^{-ти} делений до 20^{-ти} клеточных делений (уменьшение циклов деления клетки в одной ветке/линии клеточного деления). Количество клеточных делений в одной ветке/линий не просто изменяется - еще более уменьшается количественный показатель лимита Хейфлика и порочный круг замыкается, еще более усугубляя проблемы, вытекающие из уменьшения клеточного запаса.

Третью ветку деструктивных изменений при потере клеточного запаса формируют:

- Уменьшение функциональной активности отдельных тканей
- Как следствие - нарушения функциональной активности органа
- Без должной коррекции или восстановления это приводит к гипертрофии части органа или всего органа в целом
- А так же к различным болезням и патологиям

Укорочение длины теломер и изменения генетического кода может непосредственно привести к болезням и патологиям, минуя третью ветку деструктивных изменений



Как видно из диаграммы с укорочением теломер напрямую связаны:

- Болезни Альцгеймера и Паркинсона,
- Старческая деменция
- Инволюция эпифиза и тимуса
- Остеопороз
- Эмфизема легких и астма
- Атеросклероз, инсульт и инфаркт
- Менопауза и андропауза
- Метаболический синдром и увеличение секреции глюкокортикоидов и вазопрессина
- Цирроз печени, сахарный диабет и катаракта
- Снижение уровня секреции тиреоидных гормонов
- Старение кожи и поседение волос

Метод измерения теломер FISH

Длина теломер клеток человека, в частности лейкоцитов, наиболее часто используется в качестве биомаркера старения. Для измерения их длины

применяется метод FISH (Fluorescence In Silu Hybridzation) - флюоресценция на месте гибридизации. Этот цитогенетический метод используется для детекции и локализации специфических последовательностей ДНК на хромосомах, мРНК. В основе методики лежит гибридизация флуоресцентно меченого ДНК/РНК зонда с комплементарной последовательностью ДНК/РНК. Выявление метки происходит с помощью флуоресцентного микроскопа. Чтобы отследить длину теломер и изменения вашего биологического возраста, мы рекомендуем повторно сдать анализ крови на теломеры через полгода-год от начала антивозрастной терапии.

Некоторые примеры лабораторных и клинических исследований зависимости укорочения длины теломер и развития болезней и патологических изменений:

Показано, что у больных бронхиальной астмой теломеры лимфоцитов и CD4+ клеток периферической крови короче, чем у не астматических доноров, и такое укорочение теломеров происходит в разных субпопуляциях в зависимости от клинико-патогенетической формы астмы. В подгруппе с инфекционно-зависимой астмой выявлено укорочение теломер в CD4+ и в CD8+Т-лимфоцитах, у больных с астмой атопического генеза - только в CD4+ клетках. У больных астмой смешанного генеза изменения длины теломер не обнаружено, однако выявлена достоверная прямая зависимость между длиной теломер CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов и концентрацией сывороточного IgE. Оказалось, что чем выше уровень IgE в сыворотке крови пациента, тем более длинные теломеры в обеих субпопуляциях лимфоцитов. Полученные данные говорят о том, что сокращение теломер в лимфоцитах может происходить не только при истощении Т-клеточного пула и индуцируемой лимфопенией гомеостатической пролиферации, но и при экспансии антиген-реактивных клеток.

Данные появились в результате исследований ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, лаборатории клинической иммунопатологии, г. Новосибирск, и института цитологии и генетики СОРАН, лаборатории молекулярной цитогенетики, г. Новосибирск [Борисов В.И., Демаков С.А., Сеньюков В.В., Кожевников В.С., Сизиков А.Э., Коненкова Л.П., Герцог О.А., Леонова М.И., Демина Д.В., Козлов В.С. Укорочение теломер в Т-лимфоцитах крови у больных атопическим дерматитом и ревматоидным артритом // Вестник уральской медицинской академии наук. - 2006. - Т. 3, № 1. - ст. 22-2].

Бронхиальная астма, как и атопический дерматит, относится к аллергическим заболеваниям, в основе проявлений которого, в отличие от атопического дерматита, лежит иммунопатологическая реакция гиперчувствительности немедленного типа. Центральным звеном в каскаде воспалительной реакции являются Т-лимфоциты, отвечающие на антигенную стимуляцию активацией, пролиферацией и синтезом цитокинов. Проллиферация этих клеток может приводить к укорочению их

теломер [Kay A.B. Allergy and allergic diseases - First of Two Parts // Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - p. 30-37].

Теломеры не только решают проблему недорепликации ДНК, но и защищают от концевой деградации, образуя петлевую структуру, которая "замыкает" ДНК на саму себя. Таким образом, теломеры играют критическую роль в целостности ДНК, а следовательно, и в жизнеспособности клетки. Тем не менее, при укорочении теломер до некоторого критического уровня запускается процесс клеточного старения и гибели [Allsopp R.C., Vaziri H., Patterson C., Goldstein S., Younglai E.V., Fitcher A.B., Greider C.W., Harley C.B. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1992. - Vol. 89, N 21. - p. 10114-10118].

Теломеры, могут считаться маркером общего биологического старения, которое может отличаться от хронологического. Действительно, с возрастом у людей происходит укорочение теломер во всех клетках крови, причем с разной скоростью [Борисов В.И., Кожевников В.С, Сенюков В.В., Сизиков А.Э, Коненкова Л.П., Герцог О.А., Козлов В.А. Укорочение длины теломер моноцитов при ревматоидном артрите // Медицинская иммунология. - 2006. - Т. 8, № 1. - ст. 87-90; Rufer N., Brummendorf T.H., Kolvraa S., Bischoff C., Christensen K., Wadsworth L., Schulzer M., Lansdorp P.M. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T-cells in early childhood // J. Exp. Med. - 1999. - Vol. 190. - p. 157-167].

В лимфоцитах, как наиболее активно отвечающих пролиферацией на инфекцию, теломеры укорачиваются значительно быстрее, несмотря на то что при их активации кратковременно усиливается активность теломеразы [Wu K., Higashi N., Hansen E. R., Lund M., Bang K., Thestrup-Pedersen K. Telomerase Activity Is Increased and Telomere Length Shortened in T-Cells from Blood of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis // J. Immunol. - 2000. - Vol. 165. - p. 4742-4747].

Опубликованы результаты нескольких длительных исследований, в которых показана прямая связь между уровнем укорочения теломер и смертностью. Например, если у близнецов существует разница в длине теломер в лейкоцитах, то тот из близнецов, у кого короче теломеры, имеет значительно выше вероятность умереть раньше, причем, чем больше разница, тем выше вероятность [Kimura M., Hjelmborg J. v. B., Gardner J.P., Bathum L., Brimacombe M., Lu X., Christiansen L., Vaupel J.W., Aviv A., Christensen K. Telomere Length and Mortality: A Study of Leukocytes in Elderly Danish Twins // Am. J. Epidemiol. - 2008. - Vol. 167. - p. 799-806].

Все больше работ посвящено тому, что в результате воздействия стрессующих факторов происходит быстрое укорочение теломер в клетках, которое более выражено при увеличении времени воздействия [Epel E.S., Blackburn E.H., Lin J., Dhabha F.S., Adler N.E., Morrow J.D., Cawthon R.M. Accelerated telomere shortening in response to life stress // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 2004. - Vol. 101. - p. 312-315].

При оксидативном стрессе доказано повреждение хромосом, включая и теломерную ДНК и ее укорочение, причем вне зависимости от причин, вызвавших стресс [Kurz D.J., Decary S., Hong Y., Trivier E., Akhmedov A., Erusalimsky J.D. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of

senescence in human endothelial cells // J. Cell. Sci. - 2004. - Vol. 117. - p. 2417-2426].

Уровень укорочения теломер напрямую зависит и от стажа курения. Чем он более длителен, тем сильнее происходит сокращение длины теломер в лимфоцитах [Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P., Kimura M., Oelsner E., Cherkas L.F., Aviv A., Spector T.D. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women // Lancet. - 2005. - Vol. 366. - p. 662-664].

К настоящему времени уже показано, что быстрое укорочение теломер ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность [Harst P., Steeg G., Boer R.A., Voors A.A., Hall A.S, Mulder M.J., Gilst W.H., Veldhuisen D.J. Telomere Length of Circulating Leukocytes Is Decreased in Patients With Chronic Heart Failure // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - p. 1459-1464], атеросклероз [Samani N.J., Boulby R., Butler R., Thompson J.R., Goodall A.H. Telomere shortening in atherosclerosis // Lancet. - 2001. - Vol. 358. - p. 472-473] и инфаркт миокарда [Brouillette S., Singh R.K., Thompson J.R., Goodall A.H., White N.J. Cell Telomere Length and Risk of Premature Myocardial Infarction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2003. - Vol. 23. - p. 842-846]. У людей с более короткими теломерами в лейкоцитах крови смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выше в 3 раза, а от инфекций - в 8 раз [Cawthon R., Smith K., Brien E. O, Sivatchenko A., Kerber R. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older // Lancet. - 2003. - Vol. 361, N 9355. - p. 393-395].

Снижение плотности костей и остеопороз связаны с укорочением теломер [Valdes A.M., Richards J.B., Gardner J.P. et al. Telomere length in leukocytes correlates with bone mineral density and is shorter in women with osteoporosis. Osteoporos. Int. 2007; 9: 1203-10] и репликативным старением остеобластов [Pignolo R.J., Suda R.K., McMillan EA. et al. Defects in telomere maintenance molecules impair osteoblast differentiation and promote osteoporosis. Aging Cell 2007; 7: 23-31].

Ряд случаев сахарного диабета 1 и 2 типа объясняют старением [Yoon K.H., Ko S.H., Cho J.H. et al. Selective beta-cell loss and alphacell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 5: 2300-8; Jeanclos E., Krolewski A., Skurnick J., Kimura M., Aviv H., Warram J.H., Aviv A. Shortened Telomere Length in White Blood Cells of Patients with IDDM // Diabetes. - 1998. - Vol. 47. - p. 482-486].

Болезнь Альцгеймера [Panossian L.A., Porter V.R., Valenzuela H.F., Zhu X., Reback E., Masterman D., Cummings J.L., Effros R.B. Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status // Neurobiol. Aging. - 2003. - Vol. 24. - p. 77-84] и др.

Ухудшение с возрастом работы иммунной системы объясняют старением ГСК и т.д. В список патологий при желании можно включить практически все болезни, связанные с возрастом [Babizhayev M.A., Savel'yeva E.L., Moskvina S.N. et al. Telomere length is a biomarker of cumulative oxidative stress, biological age and an independent predictor of survival and therapeutic treatment requirement associated with smoking behavior. Am. J. Ther. 2010 Mar 29. (Epub ahead of print.)].

Показано, что при иммунопатологических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [Борисов В.И., Кожевников В.С, Сеньюков В.В., Сизиков А.Э, Коненкова Л.П., Герцог О.А., Козлов В.А. Укорочение длины теломер моноцитов при

ревматоидном артрите // Медицинская иммунология. - 2006. - Т. 8, № 1. - ст. 87-90; Ulf G., Goronzy W., Koetz K., Weyand C.M., Jorg J. Perturbation of the T-cell repertoire in rheumatoid arthritis // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1998. - Vol. 95. - p. 14447-14452], системная красная волчанка [Lin J., Xie J., Qian WB. Telomerase activity and telomere length in CD4+, CD8+ and CD19+ lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. - 2005. - Vol. 34, N 6. - p. 534-537], атопический дерматит и псориаз [Борисов В.И., Демаков С.А., Сеньюков В.В., Кожевников В.С., Сизиков А.Э., Коненкова Л.П., Герцог О.А., Леонова М.И., Демина Д.В., Козлов В.С. Укорочение теломер в Т-лимфоцитах крови у больных атопическим дерматитом и ревматоидным артритом // Вестник уральской медицинской академии наук. - 2006. - Т. 3, № 1. - ст. 22-24; Wu K., Higashi N., Hansen E. R., Lund M., Bang K., Thestrup-Pedersen K. Telomerase Activity Is Increased and Telomere Length Shortened in T-Cells from Blood of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis // J. Immunol. - 2000. - Vol. 165. - p. 4742-4747], происходит быстрое укорочение теломер в МНК периферической крови. Такое укорочение способствует раннему старению всей иммунной системы, поскольку именно лимфоциты являются основными регуляторами иммунных реакций.

При циррозе печени, независимо от этиологии болезни (вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, алкоголизм, склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз) и возраста пациента, наблюдают укорочение теломер в ге-патocyтaх, но не в клетках крови и не в звездчатых клетках. Таким образом, усиленное повреждение и пролиферация гепатоцитов вызывают их преждевременное старение и замещение соединительной тканью [Wiemann S.U., Satyanarayana A, Tshauridi M. et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. FASEB J. 2002; 16: 935-42].

В зонах атеросклеротических повреждений клетки эндотелия аорты имеют укороченные теломеры [Okuda K., Khan M.Y., Skurnick J. et al. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationships with age and atherosclerosis. Atherosclerosis 2000; 152: 391-8].

Также при болезнях коронарных сосудов теломеры эндотелиальных клеток становятся существенно короче [Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M. et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 3: 546-50].

Причиной поседения волос может быть старение меланобластов [Nishimura E.K., Granter S.R., Fisher D.E. Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. Science 2005; 307: 720-4].

V J. Cristofalo в своей замечательной работе 1998 г. установил, что хотя с возрастом сокращается пролиферативный потенциал фибробластов кожи человека, однако если из выборки исключить лиц, страдающих атеросклерозом, гипертензией и диабетом, то зависимость пролиферативного потенциала фибробластов кожи от возраста исчезает! [Cristofalo V.J., Allen R.G., Pignolo R.J. et al. Relationship between donor age and the replicative lifespan of human cells in culture: a reevaluation. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1998; 95: 10614-9].

Конечно, на сегодняшний день существует гораздо больше подтвержденных данных о взаимосвязи различных болезней и патологий, а так же клеточного старения органов и систем организма от длины теломер и экспрессии ее изменения, клеточного деления и эпигенетических изменений. С каждым годом количество этих данных растет.

Хотя теломерная теория соответствует имеющимся данным и объясняет самые разнообразные возрастные патологии, а также само явление биологического старения, ее часто неправильно понимают даже ученые. Многие критикуют этот подход, не понимая теории, причем в некоторых случаях, даже не понимая клинической патологии.

Тем не менее, давно известно, что любой новой теории недостаточно просто быть верной или иметь подтверждающие ее данные. Чтобы новую теорию приняли, нужно просто время.

Основные заблуждения о теломерной теории старения

Самое распространенное заблуждение то, что длина теломер является определяющим параметром для старения или прямо его вызывает. На самом деле длина теломер в организме практически никак не связана с тем, как долго он живет или как быстро стареет. Как указывают данные, у некоторых животных, например, мышей, теломеры длинные, но живут они тем не менее недолго, а например у людей, теломеры намного короче, но мы живем гораздо дольше мышей.

Однако теломерная теория не утверждает, что длина теломер контролирует процесс старения. Старение клеток контролируется изменениями длины теломер. Это наблюдение подтверждается данными исследований. Ключевой вопрос состоит не в том, насколько длинными были ваши теломеры при рождении, а в том, насколько короче они стали за время жизни. Ведь экспрессивность генов меняется именно из-за скорости укорочения теломер.

Наблюдения за изменением длины теломер от рождения до старости у мышей и других организмов ясно показывают, что укорочение теломер или, если точнее, изменения экспрессии генов, вызванные укорочением теломер, является основной движущей силой старения организма.

Отчасти, именно по этой причине измерение длины теломер имеет довольно ограниченную предсказательную ценность. Лишь в том случае, если вы знаете среднюю длину теломер для конкретного типа клеток, например клеток крови CD⁸, можно оценить функциональное состояние организма и состояние патологии на основе одной только длины теломер. Например, если известно, что средняя длина теломер в лейкоцитах у подростков имеет определенное референтное значение, а к восьмидесяти годам этот параметр снижается к другому референтному значению, то увидев и сравнив реальные значения длины теломер в лейкоцитах с возрастными референтными значениями, можно сделать

соответствующие выводы. Но сама по себе длина, без сравнения, ни о чем не говорит. Дело не в длине, а в изменении и сравнении длины, а так же в значениях динамики ее изменения.

Кроме того, важность длины теломер зависит и от типа выбранной клетки. В некоторых клетках теломеры с возрастом становятся короче, в некоторых - нет. Многие клетки, например, клетки стенок артерий, глиальные клетки мозга, клетки крови, кожи, эндотелия желудочно-кишечного тракта и печени – в течение жизни делятся. Но многие другие клетки, например, мышечные и нервные, обычно не делятся, так что длина их теломер остается практически стабильной в течение всей нашей жизни. Возможно, измерив, насколько уменьшилась длина теломер в ваших коронарных артериях, мы и получим какую-то полезную клиническую информацию, но вот измерение длины теломер в клетках сердечной мышцы будет практически бесполезно. Точно так же полезно следить за тем, как укорачиваются теломеры в микроглиальных клетках, но вот отслеживать длину теломер в обслуживаемых ими клетках мозга не имеет смысла.

Возрастные заболевания

После 40^{-ка} лет смертность от хронических заболеваний начинает увеличиваться и после 60^{-ти} лет резко возрастает [Источники: Центры по контролю и профилактике заболеваний США, "Десять основных причин смерти и инвалидности", <http://www.cdc.gov/injury/wisqars/leadingCauses.html>].

Говоря о возрастных заболеваниях, часто утверждают, что они не могут быть связаны с теломерами. Как аргумент, приводят утверждение, что теломеры просто не могут вызывать сердечно-сосудистые заболевания или болезнь Альцгеймера. Так как если речь идет о сердечно-сосудистых заболеваниях, то приводится биологически подтверждаемый факт того, что клетки сердечной мышцы, кардиомиоциты, практически никогда не делятся, так что и болезни сердца просто не могут быть вызваны укорочением теломер.

Но на самом деле патология сложнее "простой биологической правды". Сказать, что укорочение теломер не может вызывать сердечных приступов, потому что в клетках сердечной мышцы теломеры не укорачиваются - значить не понимать клинику данного процесса. Ведь сердечно-сосудистые заболевания вызываются изменениями не в кардиомиоцитах, а в коронарных артериях, т.е. клетках эндотелия сосудов, которые как раз теряют теломеры. Данная патология развивается в артериях, а не в сердечной мышце. И то, что кардиомиоциты не делятся, не имеет никакого значения для развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Такая же "критика", и с похожей неправильным пониманием патологии, используется и в обсуждениях болезни Альцгеймера. Раз нейроны практически никогда не делятся, то и болезнь Альцгеймера просто не может быть вызвана укорочением теломер. Взрослые нейроны практически никогда не делятся - и это правда, но вот микроглиальные клетки, которые окружают и поддерживают эти нейроны, делятся

постоянно, а их теломеры не только с возрастом, но например и от стресса - укорачиваются. Укорочение микроглиальных теломер коррелирует с развитием болезни Альцгеймера и, похоже, предшествует наступлению нескольких отличительных симптомов деменции, в том числе накоплению β -амилоидов и образованию т-белковых клубков. Полезно будет делать различия между непосредственной и косвенной возрастной патологией. Болезнь Альцгеймера и сердечно-сосудистые заболевания - это примеры косвенной патологии, где нейроны и кардиомиоциты исполняют наблюдательную роль.

Мы можем спокойно сказать, что старение вызывается свободными радикалами, или накопившимися повреждениями организма, или по любой другой вполне верной, но приводящей к неверным выводам причине. Можно описать причинно-следственные связи, более подробно описать как старость вызывается изменениями внутри клеток, которые, в свою очередь, являются результатом плохого восстановления, что приводит к переменам в организме и росту вероятности развития некоторых типичных заболеваний, и т.п. Но точнее и правильней будет сказать, что укорочение теломер скорее даже не вызывает старение, а постепенно делает нас все менее защищенными от наших генетических слабостей или предрасположенностей к болезням. Само по себе старение не вызывает болезней, но оно повышает вероятность того, что проявится, например, генетически унаследованный риск сердечных заболеваний, который приведет к патологии или даже смерти. Старость не вызывает сердечных приступов, но делает их более вероятными

Старение - это динамичный и сложный каскад событий. У него нет единственной отправной точки или события, которое можно назвать главной причиной. Будем откровенны - для того, кто дожил до старости и связанных с ней возрастных заболеваний, причина возникновения проблемы второстепенна. Первостепенно узнать не причину, а возможный метод лечения той или иной проблемы. Что можно (если вообще можно) использовать для медицинского вмешательства, что бы вылечить или предотвратить болезни?

Что может быть эффективным для лечения возрастных заболеваний?

В ответ теломерная теория старения утверждает, что ключами к лечению возрастных заболеваний являются:

- Использование теломеразы
- Удлинение теломеры и уменьшение скорости их укорочения
- Восстановление экспрессии генов до наиболее возможного здорового состояния

До настоящего момента врачебная и исследовательская клиническая практика ограничивались либо симптомами (например, болью), либо конкретными проблемами, которые вызываются изменениями в экспрессии генов (например, воспалениями). Но как раз подобные узкие взгляды приводят к множеству клинических неудач и разочарований при попытке лечить возрастные заболевания.

Например, в исследованиях, связанных с болезнью Альцгеймера, большинство клинических испытаний было посвящено β -амилоидным белкам и родственным молекулам, а также τ -белкам. Неудачный исход этих испытаний вполне ожидаем, потому что они никак не решают более масштабных проблем, которые, собственно, и вызывают гибель стареющих клеток. В этих испытаниях пытались бороться со следствиями (например, β -амилоидными бляшками), а не с причинами (например, старением микроглиальных клеток). Но когда мы хотим лечить тяжелый недуг вроде болезни Альцгеймера, бороться только с отложениями β -амилоидов недостаточно. Если мы хотим вылечить эту болезнь, то нужно максимально восстановить экспрессию генов в микроглиальных клетках, которые изначально предотвращают отложения β -амилоидов. Неудивительно, что попытки действовать, используя иной клинический подход закончились неудачей. Просто "атаковали" не ту клиническую цель.

Возрастные заболевания развиваются, когда из-за укорочения теломер проявляются генетические "изъяны"

Примерно вот так выглядит отношение между генетической предрасположенностью и возрастными заболеваниями. Например, возьмем ген, увеличивающий риск сердечных заболеваний. Этот ген не проявляет себя атеросклерозом, когда вам 5 лет, но вот после 50 лет может сильно изменить жизнь и даже убить. Точно так же отсутствие физических нагрузок, плохой рацион питания и курение тоже не вызовут сердечного приступа сразу, но вполне могут, когда вы постареете. Так, что примерно такое же отношение существует между образом жизни и некоторыми возрастными заболеваниями. На самом деле болезнь вызывается не генами, а их экспрессией, а экспрессия генов контролируется множеством факторов.

Гены вызывают или не вызывают болезни в зависимости от того, какова их экспрессия в данных, конкретных обстоятельствах. Даже "опасный ген" не доставляет никаких проблем, если его экспрессия недостаточна или его проявления сдерживаются определенными обстоятельствами. Среди этих обстоятельств - образ жизни, окружающая среда, психологические факторы, другие гены в том числе и модуляторы, модификаторы и регуляторы (воздействие изнутри и из вне) и конечно же биологический возраст. Именно поэтому гены, совершенно безвредные в молодости, могут стать смертельно опасными в старости. Теломеры с возрастом укорачиваются, и из-за этого у многих генов меняются паттерны экспрессии. У одних экспрессия усиливается, у других - ослабевает, у одних меняются ответные реакции на другие гены или воздействия цитокинов, у других - на изменения окружающей среды. Если же мы признаем реальность того, что изменения экспрессии генов могут быть вызваны укорочением теломер, то имея инструмент влияния на теломеры мы сможем что-то сделать и с возрастными заболеваниями. Удлиняя теломеры и восстановив экспрессию генов, мы сможем лечить возрастные болезни.

Сейчас есть все причины относиться к старению не как к неизбежному набору конкретных изменений, вызывающих конкретные болезни, а как к

обстоятельству, результаты которого можно смягчить. Надо рассматривать возрастные заболевания, в первую очередь, с точки зрения профилактики и лечения.

Иммунная система и старение

Очень многие пожилые люди умирают не от болезни Альцгеймера, атеросклероза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или других чисто возрастных патологий, а от инфекций и рака. С этой точки зрения старение иммунной системы имеет для пожилых людей первоочередное, главное значение.

Иммунная система в теле ни на секунду не должна прекращать своей правильной работы, так как критически важна не просто для здоровья органов и систем организма, но и для выживания.

Как и в случае с нервной системой, иммунная система обладает своими "инстинктами", и более или менее сложными врожденными или усвоенными (приобретенными) моделями поведения. Эти модели поведения создают иммунные реакции, баланс между которыми является ключевым вопросом для поддержки общего иммунологического здоровья.

Так, еще при рождении иммунные клетки вполне способны распознать самые разные внешние угрозы, но, взрослея и набираясь опыта, они становятся более компетентными и разборчивыми. С каждым вторжением вируса, бактерии или грибка, с каждой новой потенциальной раковой клеткой иммунитет набирает опыт и становится все искуснее в отражении угроз.

Несмотря на то, что обучение продолжается в течение всей жизни, работа иммунной системы ограничивается постепенной и неотвратимой потерей "иммунной памяти". "Молодая" иммунная система хоть и энергична, но достаточно "наивна". "Старая" иммунная система, конечно, знает больше, но вот работает медленнее и часто дает сбой. "Молодая" иммунная система не распознает "незваного гостя" (например, пневмококковую пневмонию) - просто потому, что не знает ни "гостя", ни что с ним надо делать. "Одряхлевшая старая" иммунная система хоть и распознает "гостя", но вот реагирует на "недоброжелателя" слишком медленно и/или невнятно. Такое промедление может закончиться тем, что инфекция, вызвавшая, например, заражение крови, раньше убьет весь организм, чем иммунная система справится с ней.

Клетки иммунной системы вырастают из стволовых клеток костного мозга, как и эритроциты. Их "родословная" разделяется на две основные клеточные линии или ветки:

- **Лимфоциты.** Лимфоциты - это клетки, которые циркулируют не только в кровеносной, но и в лимфатической системе. В линии этих клеток находятся натуральные киллеры (НК-клетки), Т-клетки и В-клетки. Вместе эти лимфоциты обеспечивают функционирование большей части иммунной системы.
- **Миелоциты.** Линию миелоцитов составляют тромбоциты (способствуют свертываемости крови), эритроциты (красные

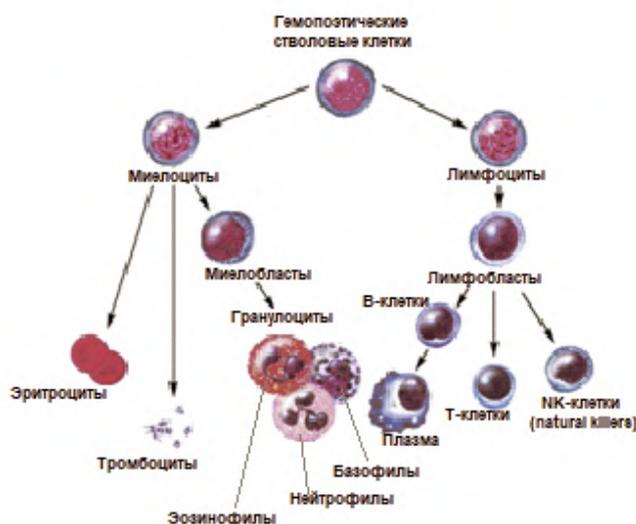
кровяные тельца, переносящие кислород) и различные лейкоциты - базофилы, нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги (белые кровяные тельца).

У каждого из этих типов клеток есть собственные особые функции, шаблоны поведения и деления клеток. Это значит, что каждый из компонентов иммунной системы стареет по-разному. Соответственно, иммунная система не просто отказывает с возрастом - она отказывает сложными и неожиданными способами, и практически **НИКОГДА** не отказывает полностью (вся в целом). Как и в других группах клеток в нашем организме и у иммунной системы есть свои резервные клетки, отвечающие, в том числе за ее обновление. Другой вопрос состоит в том, почему они в одном случае работают, а в другом - нет. Все ответы на эти вопросы пока не найдены. Но из тех ответов, которые были получены, и состоит клеточная иммуномодуляционная терапия.

Иммунное старение - это довольно частая причина болезней и смерти пожилых людей, но ее редко "замечают" и еще реже диагностируют. Клинические проявления старения иммунной системы включают в себя хронические воспаления (в том числе и скрытые), ревматоидный артрит, аутоиммунные болезни, повышенный риск развития пневмонии, сепсиса, опоясывающего лишая и различных форм рака. С возрастом слегка снижается количество лейкоцитов в периферической крови, но само по себе это не повышает риска инфекции. У большинства пожилых пациентов при наличии инфекции повышение уровня лейкоцитов (иммунный ответ) возникает так же быстро, как и в молодости. Более того, у многих пожилых пациентов лейкоцитов в периферической крови даже больше нормы. Это часто коррелирует с атеросклерозом, так как у многих пострадавших от инфаркта или инсульта пожилых людей, незадолго до события наблюдался повышенный уровень лейкоцитов. Так, что проблема стареющего иммунитета - это не просто слишком малое или большое количество лейкоцитов в кровеносной системе, а также адекватность реакции иммунной системы на инфекцию, временной фактор этой реакции и противодействие иммунной системы инфекции в целом.

Иногда "старая" иммунная система может среагировать, когда инфекции вообще нет, путая при этом и более молодые клетки иммунной системы. Это может приводить к тому, что в дальнейшем, вместо точного ответа на инфекцию, иммунная система просто не реагирует. Такие сбои впоследствии приводят к хроническим воспалениям, невозможности быстро среагировать на инфекцию. Так что не обновляемая, "старая" иммунная система не то чтобы не отвечала на угрозы, просто часто ее ответы становятся слишком медленными, или хуже того - становятся неверными либо направленными вообще не на ту цель. Вот почему становится так важно, особенно в более позднем возрасте, не просто решать возникшие заболевания, а проводить периодическую профилактику иммунной системы, "омоложением" обновлением ее клеточного запаса.

Дело в том, что как и у других, активно делящихся клеток организма, у иммунных клеток с возрастом так же укорачиваются теломеры, хотя не у всех они укорачиваются одинаково. Например, В-лимфоциты обычно делятся в костном мозге, до того, как поступить в кровеносную систему, а вот Т-лимфоциты чаще делятся уже после выхода в систему кровообращения. Кроме того, на самом деле лишь примерно каждая тридцатая иммунная клетка циркулирует в кровеносных сосудах: остальные находятся в тканях, особенно в лимфатических, а способ и время выхода в кровеносную систему свой - для каждого типа клеток.



Различные типы клеток иммунной системы, разделенные на кровяную и лимфатическую ветвь; все они вырастают из стволовых клеток костного мозга.

У В-лимфоцитов есть специфический шаблон старения. Примерно 2% всех В-лимфоцитов в организме обновляются каждый день, хотя с возрастом этот показатель существенно снижается. Количество лимфоцитов остается относительно постоянным, потому что деление клеток уравнивается с их смертью в лимфоузлах и тканях. Даже когда количество лейкоцитов в периферической крови растет, например, при инфекциях, это скорее результат выхода уже существующих клеток в кровеносную систему, чем создания новых лимфоцитов путем деления.

В-клетки первоначально появляются из стволовых клеток костного мозга, но эти клетки незрелые и требуют "редактирования" или "программирования". Самые активные В-клетки (те, которые могут вызвать аутоиммунные заболевания) уничтожаются еще до выхода из костного мозга. Лимфоциты, покидающие костный мозг, циркулируют в крови до тех пор, пока либо не встретят свой специфический антиген и активируются, либо не встретив его умрут. Но даже после попадания в кровеносную систему они продолжают делиться (особенно они любят это делать внутри селезенки - вот там на их "программирование" можно повлиять, в том числе и внешними средствами EPI-кодирования). Средняя длина теломер В-лимфоцитов в кровеносной системе зависит

от баланса между сравнительно новыми и старыми клетками. Новые клетки появляются в результате недавних делений стволовых клеток и, соответственно, их теломеры более длинные. Старые В-клетки, играющие роль "памяти", живут дольше, но имеют более короткие теломеры, даже несмотря на индукцию теломеразы. После антигенной стимуляции них происходит более значительное укорочение теломер по сравнению с гранулоцитами [Weng N.P., Levine B.L., June C.H. et al. Human naive and memory T lymphocytes differ in telomeric length and replicative potential. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1995; 92: 11091-4].

У Т-лимфоцитов все работает иначе, по сравнению с В-клетками, которые делятся в начале своего жизненного цикла и перестают делиться после столкновения с антигенами (когда превращаются в В-клетки-памяти). Вначале Т-клетки в вилочковой железе делятся очень мало, а вот после активации начинают делиться часто. Хотя общее количество Т-клеток остается более-менее постоянным, скорость их деления на периферии намного выше. В результате у Т-клеток, пробывших в кровеносной системе дольше всего, теломеры будут самыми короткими, по сравнению теми, которые появились совсем недавно. Именно поэтому, измерение длины теломер в лимфоцитах периферической крови может ввести в заблуждение.

Количество этих лимфоцитов составляет лишь $1/30$ часть от их общего числа. А при повторных измерениях очень редко удается измерить те же самые клетки. Так при первом измерении мы можем, например, "поймать" клетки, которые только вошли в кровеносную систему и, соответственно, точно отражают длину теломер в стволовых клетках, а вот следующее измерение может быть уже искажено. Особенно, если были "пойманы" клетки после долговременного постоянного деления в конечной фазе своего существования в периферической крови. В этом случае можно недооценить истинную длину теломер. Оценка старения иммунной системы по состоянию здоровья ее клеток, т.е. по длине теломер лейкоцитов в периферической крови, бесспорно полезная вещь, но одновременно надо правильно и точно понимать и сравнивать полученные результаты. А результаты сравнения еще и очень тщательно интерпретировать. Это не всегда могут правильно сделать не специалисты!

Так, например, при пересадках костного мозга, наблюдают обратную корреляцию между количеством новых ("молодых") пересаженных мононуклеарных клеток и степенью укорочения теломер. Описан ряд неудачных трансплантаций, сопровождающихся очень сильным укорочением теломер. Причем такое донорство может удалять из организма количество клеток, эквивалентное нескольким годам нормального гемопоэза. Пересадка костного мозга приводит к теломерному укорочению, эквивалентному периоду 15-ти годам жизни [Wynn R.F., Cross M.A., Hatton C. et al. Accelerated telomere shortening in young recipients of allogeneic bone-marrow transplants. Lancet 1998; 351: 178-81].

Кроме собственно длины теломер, есть еще один ключевой вопрос в

иммунном старении - А как же как на самом деле функционируют клетки иммунной системы? Если принять во внимание, что изменения в функционировании это результат изменения паттернов экспрессии генов, которое так же происходит из-за постепенного укорочения теломер, то эти самые функциональные изменения возможно могут являться ключом ко всему. Доказанным фактом является то, что такие изменения проявляются в большинстве иммунных клеток. Но вот самые очевидные из них происходят в популяции Т-клеток. У этих клеток сигнальная трансдукция плохо регулируется, они хуже производят критически важную клеточную продукцию (например, лимфокины). С возрастом человека "молодых и наивных" Т-клеток становится все меньше. Таким образом, популяция Т-клеток теряет возможность быстро делиться в ответ на инфекцию и антигены.

Стареющая иммунная система слишком хорошо, но очень неправильно реагирует на некоторые "правильные" вещи, ошибочно принимая их за угрозу. Такое не адекватное реагирование приводит к аутоиммунным заболеваниям.

Стареющая иммунная система становится "небрежной" по отношению к раковым клеткам, вирусам и т. п. А натуральные киллеры и другие цитотоксичные клетки, становятся намного менее эффективны к хроническим воспалениям и их активаторам.

Кроме того, постепенное укорочение теломер в стволовых клетках приводит к более медленному обновлению гемопоэтических клеток, в том числе эритроцитов, лимфоцитов и других типов клеток. В популяции лимфоцитов клетки начинают обновляться все реже, так что все большее их число начинает функционировать хуже. Если так происходит с эритроцитами, то результатом становится постепенная анемия. Как и анемия, возникающая при хронических болезнях. А хоть редкая, но все таки случающаяся возрастная анемия происходит не потому, что заканчиваются стволовые клетки, а потому, что эти клетки просто перестают достаточно быстро размножаться. Короче говоря, в старости может развиваться возрастная апластическая анемия из-за перебоев в работе стволовых клеток костного мозга, а риски сопровождающие операции по пересадке и донорству костного мозга были уже описаны выше.

Физически старея, человек становится более уязвимым для инфекций, рака, хронических воспалений, аутоиммунных и других заболеваний. А клинические результаты не всегда в полной мере отражают все возрастные риски старения иммунной системы. Найти данные, прямо указывающие на постаревшую иммунную систему, трудно. Отчасти, потому, что "одряхление" иммунной системы сложно отделить от других возрастных заболеваний. Например, если пожилая женщина спотыкается из-за плохого зрения, не удерживает равновесия из-за слабых мышц, падает и ломает шейку бедра из-за остеопороза, после чего у нее развиваются осложнения из-за плохой периферической циркуляции, она заражается инфекционной болезнью и умирает ... Что

считать причиной смерти?

Конкретного диагноза "одряхление иммунной системы" - нет. Просто врачи обычно по умолчанию считают, что у пожилых пациентов работа иммунной системы нарушена. Считается, что старческую "одряхлевшую" иммунную систему вылечить невозможно. Максимально, что посоветуют врачи-терапевты, предварительно выписав направление на необязательные лабораторные анализы, - это соблюдать диету и часто делать прививки (хотя прививки реже вызывают адекватный иммунный ответ у пожилых людей, чем у молодых), которые не приведут к необходимому результату. В этом случае терапевтическое или профилактическое омоложение иммунной системы и активатор теломеразы **ETALON cell** могут помочь намного эффективнее.

Старение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени

Большинство возрастных изменений в ЖКТ связано с функционированием стенок кишечника. В стареющем кишечнике, даже в отсутствие конкретной болезни, возникают, например, заметные проблемы с абсорбцией, иммунными функциями или подвижностью. Старый кишечник не так эффективно усваивает питательные вещества и хуже производит различные ферменты и коферменты, необходимые для более эффективной абсорбции, в частности, железа, кальция, цинка, витаминов В₁₂ и D. Оральные препараты хуже усваиваются, из-за чего дозировка средств становится ненадежной или просто недостаточной. Стенки кишечника теряют мышечную силу, из-за чего перистальтика (волнообразные сокращения, с помощью которых еда движется по кишечнику) становится менее эффективной. Кроме того стенки кишечника утрачивают свою эластичность, воспаляются дивертикулы (дивертикулез), или в них развивается инфекция (дивертикулит), что приводит к значительному повышению морбидности или смертности у престарелых пациентов. Почти у половины людей старше 70 лет дивертикулез часто сопровождается другими заболеваниями, и ухудшением общего состояния здоровья.

В целом, клетки желудочно-кишечного тракта могут демонстрировать признаки значительного укорочения теломер уже после 40 лет, но экспрессивность такого укорочения особенно проявляется после 60 лет. В преклонном возрасте те клетки, что отвечают за абсорбцию и производство коферментов, мышечные и иммунные действия, из-за быстрого укорочения теломеров, делятся меньшее количество раз, а значит общая клеточная популяция стареет и мало обновляется. Следовательно, удлинение теломер активатором теломеразы **ETALON cell** и профилактическое воздействие эпигенетическими средствами, скорее всего, помогут смягчить возрастные изменения в ЖКТ. А при уже наступивших проблемах можно использовать терапевтическое клеточное воздействие по омоложению кишечника.

Похожие проблемы старения возникают и в печени - органе, который

никогда не "жалуется" и непрерывно трудится. Этому органу сложно сигнализировать о состоянии своего здоровья, так как в нем практически нет нервных окончаний, а, следовательно, печень не болит. Человек часто не имеет возможности вовремя заметить, что печени требуется помощь. Этот орган никогда не отдыхает и находится в постоянной нагрузке. Печень в организме выполняет функцию "химической лаборатории" и "очистительного сооружения" одновременно. Это такой своеобразный пропускной пункт, стоящий на пути пытающихся прорваться в организм, опасных токсинов, ядов, химикалий, других вредных и ненужных веществ, попавших в кровь. Ядовитые вещества а также, находящиеся в крови продукты распада клеточного метаболизма и распавшиеся части самих клеток, в составе крови, оказываются в печени и как в фильтре увязают в ней. В идеале, кровь, пройдя через печень, продолжает свой путь по организму, будучи уже очищенной и здоровой. Однако, это не всегда так или очищение происходит не в полной мере.

Клетки печени могут быстро регенерироваться, но они, так же, быстро стареют. Уменьшается количество их делений. В этом случаи печеночные ткани мало и не постоянно заменяются "молодыми" клетками, а вот печеночные нагрузки с возрастом не уменьшаются, а даже наоборот еще больше увеличиваются. "Старые" клетки не могут или не справляются со своими обязанностями, а "молодые" просто не успевают... Такой дисбаланс может проявляться не только проблемами ЖКТ, но и находит свое отражение или продолжение в совершенно неожиданной форме в разных местах в организме.

Однако нужно уметь обращать внимание на сигналы, которые передаются печени, через клетки других органов (межклеточная коммуникация в действии). Такими маркерами могут быть, например:

- О нарушениях функции печени и желчного пузыря свидетельствует желтоватый оттенок кожи и глазных белков.
- "Сосудистые звездочки" в области крыльев носа и щек
- Пигментные пятна и жировики
- Само по себе качество кожи может также являться симптомом заболевания печени - тусклая и слишком сухая или наоборот влажная кожа с испариной
- Постоянно красный кончик языка
- Прыщи и покраснения, появляющиеся на лице и в зоне вокруг висков и между бровями, а так же образование прыщей на теле
- Хрупкие и слабые волосы и ногти

Это основные симптомы, которые свидетельствуют о нарушениях в работе печени и в желчевыводящих путей. Однако, донести информацию о скрытых проблемах печени также могут:

- Синдром быстрой утомляемости и сниженной работоспособности
- Головные боли
- Ухудшившийся аппетит
- Бессонница
- Чувство горечи во рту (особенно долго не проходящее)
- Поведение человека делается гневливым и раздражительным

Признаки проявления нездоровья печени не стоит пытаться скрыть с помощью маскирующей косметики. Не спасет и прием витаминов. Необходимо не только улучшать метаболические процессы в клетках печени, при помощи курса приема гепатопротектора, но и периодически омолаживать печень. Тогда и гепатопротекторы и печеночные стимуляторы заработают на полную (стимулировать старые клетки не имеет смысла). Клеточное омоложение, в том числе и профилактическое воздействие, способствует налаживанию процесса обмена жиров и углеводного обмена (это например, необходимое воздействие при диабете). И конечно надо помнить о позитивных эмоциях. Да-да, они также способствуют процессу оздоровления печени!

Токсичные вещества могут попасть в кровь даже из здоровой пищи или после употребления лекарств (которые в старости могут приниматься в большем количестве). Заметьте мы не говорим ни об алкоголе, ни о курении, ни о других вредных веществах. Дополним картину тяжелыми металлами и отягощенным ядовитыми выбросами воздухом (особенно воздух мегаполисов), добавим недостаток кислорода, перманентные стрессы и перегрузки. Все это тяжело отражается на состоянии печени.

Конечно же самой правильной стратегией будет профилактическая поддержка здорового состояния печени и омоложение ее клеточных структур.

Старение половой системы

Изменения в стареющей половой системе заметно влияют на способность заниматься сексом, причем у обоих полов. Мужчинам с возрастом все труднее поддерживать эрекцию. У женщин самые заметные изменения происходят вместе с менопаузой в слизистой оболочке влагалища.

И хотя на развитие и степень тяжести эректильной дисфункции влияют многие факторы, например ожирение, курение, употребление алкоголя, недостаточные физические нагрузки - нет никаких сомнений в том, что по большей части в проблеме виновато само старение. Алгоритм старения половой системы все тот же - клетки, отвечающие за реакцию сосудов, которая необходима для эрекции, теряют функциональность. Когда они делятся, то теряют теломеры. У них так же меняются эпигенетические паттерны. Изменение эпигенетических паттернов так же вызывается понижением уровня эстрогенов. Эстрогены, как и другие половые гормоны, прикрепляются непосредственно к хромосомам и модулируют экспрессию генов.

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания, особенно инфаркт миокарда, ужасны в первую очередь тем, что приступы начинаются внезапно. Мы

можем чувствовать себя прекрасно, в полной безопасности, совершенно здоровыми и даже не очень старыми, а в следующий момент наступает боль и ужас, и, может быть, даже внезапная смерть. Чтобы постарела система кровеносных сосудов, требуются десятилетия, но мы часто даже ничего и не знаем об этом растущем риске. Клинический результат такого риска, в виде мгновенного перехода к беспомощности или скорой смерти, становится неожиданной, но неизбежной реальностью.

Термин сердечно-сосудистые заболевания очень распространен, но на самом деле точнее было бы говорить просто сосудистые заболевания, так как первичная проблема находится внутри кровеносных сосудов (почти всегда артерий), которая со временем вызывает вторичную проблему в сердце, мозге или других органах. Сначала развивается болезнь сосудов, а потом отказывают органы. Человек реально умирает из-за стареющих сосудов, но констатируют смерть после трагических проблем с сердцем, мозгом, почками.

Старение или потеря эластичности артерий - это артериосклероз или атеросклероз. Принято считать, что в старении сосудов заметную роль играют холестериновые бляшки. Но стенки артерий меняются с возрастом, обычно становясь менее эластичными и гибкими, вне зависимости от наличия бляшек. Это происходит в любом случае, потому что клетки не успевают восстанавливать внеклеточные белки (особенно эластин и коллаген), которые обеспечивают нормальное и здоровое функционирование сосудов. В результате происходит "затвердевание" стенок артерий и они теряют способность растягиваться. Изменяется реакция на артериальное давление. В стареющих артериях с большей вероятностью образуются аневризмы, которые могут прорваться или протечь. Парадоксом старения кровеносной системы является следующее - несмотря на то, что измеряемое артериальное давление часто растет, приток крови к органам, снабжаемым кровеносной системой, часто уменьшается, из-за чего, например, мозг страдает одновременно от высокого давления и недостаточного снабжения артериальной кровью! Потеря эластичности сосудов с одновременным повышением давления приводят к повышенному риску геморрагического инсульта, сопровождаемого очевидной слабостью, в большей или меньшей степени потерей речи и функций мозга (сосудистая деменция). А иногда даже быстрой смертью. Похожие процессы происходят и в других органах, из-за чего повреждения накапливаются во всем организме.

Со временем постепенное перекрытие артерии может привести к ишемии и отказу работоспособности сердца. Это происходит, когда тромб блокирует кровоснабжение жизненно важных сердечных мышц, а результатом становится внезапный сердечный приступ, часто приводящий к немедленной смерти. Если же тромб направляется к мозгу, то кровоснабжения внезапно лишаются большие участки мозга, в результате чего возникает ишемический инсульт, сопровождающийся потерей функций мозга, часто параличом половины тела или афазией (потерей речи). Так же тромбы могут вызвать местную (зональную) смерть ткани практически в любом органе.

Часто врачи и просто люди эту болезнь понимают неправильно или не

полностью правильно. Например, очень распространенная простая модель, согласно которой высокий холестерин напрямую вызывает отложения холестерина в артериях, - просто неверна. Тогда очевидно, что должны быть другие пути, вызывающие атеросклероз. Болезнь, возможно, действительно коррелирует с классическими факторами риска - курением, гипертонией, повышенным холестерином или диабетом, но на самом деле происходит что-то куда более сложное. Если это действительно так (и на сегодняшний день многочисленные данные это подтверждают), то что же на самом деле - этот атеросклероз?

Чтобы понять взаимосвязь между факторами риска и болезнью, нужно понять, как стареют клетки стенок артерий. Повреждения накапливаются десятками лет, но вместе с тем верно и то, что молодые клетки лучше справляются с наносимым ущербом. Когда мы стареем, наши теломеры укорачиваются, клетки становятся менее функциональными и менее способными к самовосстановлению. В 20 лет наши клетки могут восстанавливать большую часть повреждений, вызванных факторами риска, но по достижении среднего возраста мы уже не успеваем восстанавливать все повреждения, вызванные курением, гипертонией, повышенным холестерином или диабетом. Проще говоря, когда наши клетки стареют, повреждения в них начинают накапливаться. Поскольку клетки уже не работают нормально и не заменяются достаточно быстро, стенки артерий становятся жестче и легче разрываются, холестерин начинает накапливаться в бляшках и артерия перестает работать.

Даже если взять все многочисленные известные нам факторы риска - диета, употребление алкоголя, ожирение, недостаток физических нагрузок, повышенный уровень гомоцистеина, уровень различных фракций холестерина, аполипопротеин Е4, уровень эстрогена, уровень токоферола, протромбические мутации, повышенное количество моноцитов, С-реактивный белок, миелопероксидазу, стресс, инфекции полости рта, другие бактериальные или вирусные инфекции (герпес, цитомегаловирус, вирус Коксаки), и все воспалительные биомаркеры в целом, то мы обнаружим, что одних только этих факторов риска недостаточно, чтобы объяснить старение артерий. Все эти факторы риска, безусловно, важны, но их проявления в виде атеросклеротической активности заметны лишь в старости (физический возраст). В молодости они часто скрыты. И это происходит благодаря длинным теломерам в клетках. Когда человек молод, клетки его артерий успевают восстановить повреждения, нанесенные факторами риска. Однако, когда клетки из-за укорочения теломер стареют, они уже не успевают достаточно быстро все восстановить и заменить клетки. Следовательно, вероятность получить инфаркт или инсульт - увеличивается.

Это особенно хорошо подтверждается в отношении детей с прогерией, у которых теломеры короткие с рождения. Клетки, выстилающие их артерии, изначально "стары". Они рождаются "старыми" и не могут справиться даже с минимальными факторами риска. Эти дети не курят, у них нет гипертонии, диабета или повышенного холестерина. У них есть только "старые" клетки. Их клетки не могут поддерживать внеклеточный эластин и коллаген, восстанавливать умершие клетки. В

их кровеносных сосудах накапливается холестерин, даже когда его уровень в крови нормален, а потом быстро развивается атеросклероз - старческая болезнь.

Эти дети умирают от сердечных приступов и инсультов, часто еще до десятилетнего возраста, причем у них вообще нет никаких характерных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Как видим, коротких теломер оказывается вполне достаточно для этого.

В то же самое время, противоположное явление, вполне возможно наблюдать, у людей, которые подвержены даже нескольким факторам риска, но атеросклероз у них не развивается. Значит им либо повезло, либо у них длиннее теломеры и их сокращения замедлены, и "работают" гены, которые смягчают нормальные факторы риска.

Четыре главных фактора риска (как, впрочем, и все остальные известные нам факторы) - это реальные компоненты атеросклероза, но тем ни менее они не помогают нам получить хоть сколько-нибудь полное понимание атеросклероза, по крайней мере, в корреляции данной болезни с ними. Чтобы на нее повлиять, нужно иметь представление о старении клеток в стенках артерий.

В артериальных стенках клетки располагаются в несколько слоев, хотя в небольших периферических артериях слои становятся все проще и короче, а стенки капилляров и вовсе состоят из одного слоя клеток. Внутренний слой клеток - эндотелий - повреждается со временем больше всего из-за прямого воздействия токсинов и других материалов, а также напряжения на разрыв. Если сравнить кровеносное русло с руслом реки, то можно обратить внимание на одно интересное сходство. Берега реки подвергаются наибольшей эрозии там, где течение сильнее всего. Точно так же и напряжение на разрыв в стенках артерии выше всего там, где артерии поворачивают или разделяются. Эндотелиальные клетки теряют длину теломер и с возрастом начинают функционировать все хуже и хуже. Быстрое старение клеток из-за токсинов и разрывной нагрузки наиболее выражены у людей с гипертонией или диабетом, а также у курильщиков. Во всех случаях наблюдается строгая корреляция между укорочением теломер и наступлением артериальной болезни. Всякий раз при атеросклерозе в эндотелиальных клетках наблюдаются более укороченные теломеры с интенсивной динамикой сокращения.

Когда эндотелиальные клетки начинают отказывать, они уже не могут поддерживать внешние слои, в частности, эластичные и другие волокна. Во внешних слоях открывается доступ токсинам, вирусам и бактериям. Затем начинаются первые заметные изменения. Моноциты и тромбоциты из крови прикрепляются к эндотелию. В результате эндотелий хуже функционирует, прогрессирует воспаление в субэндотелиальных слоях. Далее в стенки артерий начинают попадать макрофаги и другие клетки иммунной системы, происходит рубцевание, и на рубцовой ткани начинает накапливаться холестерин. Из-за этого стенка артерии разбухает и постепенно блокирует артерию - пока не заблокирует полностью или не возникнет риск, что рубец просто разорвется, и кровь унесет тромб дальше по течению артерии.

Эндотелиальные клетки составляют самый внутренний слой,

окружающий просвет артерии. Это открытый канал, по которому течет кровь. Самый внешний слой называется адвентициальным. Изменение динамики клеток, начинающееся со старения эндотелиальных клеток, объясняет большинство событий, происходящих при атеросклерозе, но нельзя недооценивать и эффект, производимый на волокнистые слои, лежащие между эндотелием и гладкими мышцами, а также на внешний слой, который составляют адвентициальные волокна.

Стареющие клетки уже не могут с прежним качеством обновлять эластиновые и коллагеновые волокна, обеспечивающие гибкость и прочность артериальных стенок. У молодых людей большие кровеносные сосуды, например, аорта, эластичны, так что они растягиваются, когда сердце сокращается (систола), и принимают прежние размеры, когда сердце наполняется (диастола). Эта эластичность уравнивает резкие волны давления, облегчая хаотичную разрывную нагрузку, повреждающую эндотелиальные клетки. Когда артерии стареют, клетки эндотелия перестают обновлять эластиновые волокна, так что артериальное давление начинает наносить больший вред, а эндотелиальные клетки начинают быстрее гибнуть.

Стареющие клетки эндотелия теряют митохондрии и демонстрируют общую деградацию. Эндотелиальная ткань становится тонкой, неоднородной, а иногда и вовсе отсутствует. Она больше не исполняет роль барьера, не регулирует артериальное давление и, как следствие, слабо реагирует на вазодилататоры (с помощью этих веществ организм контролирует давление). Давление не только становится более серьезной проблемой, из-за него еще и нарушается кровоснабжение периферийных органов.

Патологический каскад запускается не в промежуточных слоях, хотя изменения в них и более заметны. Жировые полосы, кальцификация, накопление холестерина, воспаление, рост гладких мышц, пенные клетки - вторичны, как по времени, так и по причинности, к возрастным изменениям в эндотелиальных клетках. Любой процесс, который может ускорить старение эндотелиальных клеток и вызвать болезнь, может не проявить своего действия до тех пор, пока теломеры в клетках эндотелия не станут достаточно короткими. Длина теломеров напрямую связана с факторами риска, вызывающими болезнь. Так, что сегодняшнее, общепринятое понимание атеросклероза - не полное. Никакое терапевтическое вмешательство, даже с самыми благими намерениями, не сможет вылечить или предотвратить артериальную болезнь, если будет бороться лишь с факторами риска вроде гипертонии или курения. Но вот если мы сможем изменить длину теломер и динамику их сокращения в клетках эндотелия, то сможем "игнорировать" большинство известных факторов риска, которые сейчас ассоциируются с артериальными болезнями.

В лабораторных исследованиях удалось показать, что восстановление длины теломер обращает вспять возрастные изменения в человеческих эндотелиальных клетках и тканях. Многие исследования подтверждают физиологическую эффективность удлинения теломер, но клинические

испытания пока почему то не продвинулись до проверки похожих методов на пациентах.

Впрочем, есть возможность использовать **ETALON cell**, но не как лекарственное средство, а как БАД, восстанавливающий теломеры в клетках эндотелия. В качестве профилактики рекомендуются физические нагрузки, диета и отказ от курения. При необходимости надо использовать операции (коронарное шунтирование и коронарное стентирование).

Артериальная патология, вызывающая инсульт

Артериальная патология, вызывающая инсульт, точно такая же, как и при сердечных приступах. В обоих случаях заметны характерные изменения стенок артерий, которые вызваны возрастными изменениями клеток эндотелия. Такие изменения приводят к накоплению повреждений и неспособности клеток артериальной стенки достаточно быстро восстанавливать эти повреждения. Инсульт может случиться в любом возрасте, но примерно в 75% случаев первый инсульт случается после 65 лет, а потом с каждым десятилетием распространенность увеличивается. Кроме возраста, фактором риска является гипертония; за ней следуют уже имевшиеся инсульты, диабет, повышенный холестерин, курение, фибрилляция предсердий, гиперкоагуляция и т. д. По распространенности причины смерти инсульт занимает второе место во всем мире.

Тромботический инсульт можно сразу же лечить тромболитиками или (реже) с помощью нейрохирургии, но в целом эффективной терапии против инсультов не существует, так как официальная наука гласит, что после того, как нейроны умрут, их уже не восстановить. Использование технологий клеточного омоложения, теломеровостанавливающей терапии и эпигенетики немного меняет современные представления в подходе к данному заболеванию, а так же к его возможному повторению. Для профилактики последующих инсультов обычно рекомендуется снижать артериальное давление контролировать фибрилляцию предсердий и факторов риска. Современный стандартный уход включает в себя и реабилитацию. Настоятельно рекомендуется бросить курить.

Гипертония

Артериальное давление обычно растет с возрастом. Отчасти этот рост вызывается изменениями в стенках артерий, о которых говорилось выше. Но еще гипертония связана и со старением других систем тела:

- Почек (играющих важную роль в регулировании давления);
- Эндокринной системы;
- Сердца;
- Мозга.

Основные причины возрастной гипертонии пока остаются неизвестными, но все больше данных говорит о том, что ключевые ее факторы являются результатом дисфункции эндотелиальных клеток, точно так же, как и артериальные болезни в целом. Старение клеток эндотелия в

больших артериях приводит к тому, что в оставшейся части артериальной стенки накапливаются повреждения (атеросклероз). Из-за этого небольшие артерии сужаются и становятся менее эластичными. А самые маленькие сосуды, капилляры, и вовсе погибают. Следующий факт, возможно, будет противоречить интуиции, но повышение артериального давления не повышает притока крови к органам. Более того, гипертония в крупных сосудах вызывает гипотонию (низкое давление) в органах, снабжающихся кровью. При гипертонии самые маленькие кровеносные сосуды либо сужаются (небольшие артерии), либо вообще отмирают (капилляры). В результате диагностируется не только гипертония, но и ухудшение функции органов, которые не снабжаются кровью в нужном объеме, причем вне зависимости от того, под каким давлением кровь выходит из сердца. Хуже того, в некоторых случаях реакция организма лишь усугубляет проблему. Почки, например, регулируют системное артериальное давление. Когда же гипертония прогрессирует, перфузия в почечных клетках уменьшается, так что в попытке увеличить перфузию почки еще больше повышают давление. К сожалению, это повышает скорость старения эндотелиальных клеток, выстилающих артерии и капилляры. Небольшие артерии сужаются, капилляры гибнут и артериальное давление снова поднимается. Это замкнутый круг, который в конечном итоге приводит к почечной недостаточности, сердечным приступам, инсультам, аневризмам и другим клиническим трагедиям. Именно поэтому большинство случаев клинической гипертонии тесно связано с возрастными изменениями.

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность является набором из нескольких болезней с различными причинами. Она, в большинстве случаев, так же обусловлена физиологическим старением. Причиной сердечной недостаточности называют плохо работающее сердце. Саму болезнь часто разделяют на недостаточность левого и правого желудочка, хотя такая классификация слишком упрощенная. Левый желудочек сердца получает кровь из легких и перекачивает ее по всему телу. Правый желудочек получает кровь из тела и перекачивает в легкие. В обоих случаях одним из основных триггеров сердечной недостаточности является инфаркт миокарда, после которого поврежденный участок сердечной мышцы теряет способность эффективно перекачивать кровь. Примерно три четверти всех случаев сердечной недостаточности могут быть объяснены клеточным старением, но некоторые другие причины, например, курение, вирусные инфекции или болезни сердечного клапана, либо вообще никак не связаны с возрастом, либо их связь с проблемами, вызываемыми клеточным старением, очень косвенная.

Сердце и возраст - морфологические изменения

Старение - это закономерно наступающий период возрастного развития. Старение сопровождается накоплением процессов деградации и изнашивания, со снижением способности индивидуума к размножению

(не только сексуальная активность, но и физиологическая активность клеток половой системы). Человек начинает стареть постепенно, вначале медленно, а затем с постоянным ускорением. С возрастом происходит ухудшение работы органов и систем, причем этот процесс идет практически одновременно во всем организме. Нарушаются функциональные и защитные свойства организма, в результате появляются хронические заболевания, которые принято называть ассоциированными с возрастом. Сердце человека не является исключением и также претерпевает с возрастом ряд морфологических и функциональных изменений.

Старение сердца - это сложный процесс, включающий множество клеточных и молекулярных изменений, приводящих к формированию разных фенотипов старения внутри одного вида клеток. Старение этого органа на молекулярно-генетическом уровне сопровождается довольно сложным и многофакторным процессом. Во многом это обусловлено разнородностью тканей, формирующих сердце, а также наличием постоянной гемодинамической нагрузки. За сутки сердечная мышца способна сделать до 100 тыс. сокращений (удары сердца), за всю жизнь это число превосходит 2,5 млрд. Множественные клеточно-молекулярные изменения в сердце, при таких нагрузках, с возрастом могут приводить к постепенно нарастающему или прогрессивному снижению физиологических функций. На молекулярно-генетическом уровне, скорость старения этого органа регулируется взаимодействием нескольких процессов (соматические мутации, укорочение теломер, окислительный стресс и дефекты митохондрий). Большинство из этих процессов создают значительные повреждения сердечных макромолекул (и они достаточно известны и описаны), однако сколько реально потребуется погибших клеток для необратимого нарушения функционального состояния - пока не известно.

Большинство современных теорий старения сердца основаны на принципе накопления разной степени повреждений ядерных (ядДНК) и митохондриальных ДНК (мтДНК). Несмотря на разнообразие систем репарации ДНК, со временем, повреждения под воздействием ряда агрессивных эпигенетических факторов и образа жизни начинают преобладать. Многие работы показали, что при старении увеличение числа соматических мутаций и других форм повреждения ДНК, преодолевают природную возможную активность по репарации ДНК [Burke A. Physiology and pathophysiology of poly (ADP-ribose) synthesis. *Bioessays* 2001; 23: 795–806]. Некоторые мутации, возникающие в результате повреждений, способны ускорять начало старения [Karanjawala ZE, Lieber MR. DNA damage and aging. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 405–16]. В качестве важного фактора таких мутаций выступает динамика сокращения теломер и слабая теломеразная активность.

Следовательно, в более старшем возрасте, для здоровья и долголетия клеток необходима дополнительная поддержка. Одной из таких поддержек может быть модификация клеточных структур и/или активация теломеразы.

Критическим моментом является поддержание стабильного здорового

состояния клеток в процессе старения. Это здоровье не в последнюю очередь зависит и от эндогенного биосинтеза микро и макроэлементов в клетке и их поступления в организм извне (непосредственно из пищи и пищевых добавок). Для биоэнергетики клеток сердца очень важны такие элементы как, например, L-карнитин/ацетил-L-карнитин, коэнзим Q10 и липоевая кислота. Повышение их уровня в организме посредством экзогенных вмешательств, в том числе и профилактическое, особенно в более старшие годы, считается перспективной стратегией сохранения здоровья и замедления старения [Jan Gruber, Sebastian Schaffer, Barry Halliwell. The mitochondrial free radical theory of ageing - Where do we stand? *Frontiers in Bioscience* 2008; 13: 6554-79].

Повышение с возрастом синтеза АФК ассоциировано и с повреждением других внутриклеточных органелл, различных макромолекул миоцитов (белков, липидов). Это влечет за собой изменение свойств мембран, нарушение работы ферментных систем и, как следствие, увеличение количества стареющих клеток. Так, например, при увеличении активности антиоксиданта каталазы отмечается замедление развития ассоциированного с возрастом атеросклероза, снижение СР и уровня делеций мтДНК в миоцитах, что создает предпосылки для увеличения продолжительности жизни [Ren J, Li Q, Wu S, Li SY, Babcock SA. Cardiac overexpression of antioxidant catalase attenuates aging-induced cardiomyocyte relaxation dysfunction. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 276-85]. Однако экспериментальные данные, касающиеся АФК, не всегда согласуются. Так, например, чрезмерная экспрессия основных антиоксидантных ферментов (АФ) у мышей в ряде опытов не увеличивала продолжительность их жизни [Lee CK, Pugh TD, Klopp RG, et al. The impact of alpha-lipoic acid, coenzyme Q10 and caloric restriction on life span and gene expression patterns in mice. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 1043-57]. Судя по всему, хоть АФК и являются важными сигнальными молекулами, гиперэкспрессия антиоксидантов и снижение выработки АФК оказывают незначительное влияние на увеличение продолжительности жизни. Значит усиленная защита от действия СР должна дополняться рядом других действий и изменений [José Marín-García. *Ageing and the Heart. A Post-Genomic View*. Springer 2008; 16-8].

В поисках причин старения клетки была выявлена некоторая особенность строения ДНК, меняющаяся с возрастом. Этой особенностью является изменение и динамика сокращения длины теломер и сокращение активности теломеразы. Учеными было отмечено, что чем короче теломеры, тем старше клетка. И наоборот: если активность теломеразы, достраивающей теломеры, высока и постоянно поддерживается одинаковая длина теломера, то клетка остается более молодой. После 60 лет, хронологического возраста, в эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках (ГМК) и кардиомиоцитах (КМЦ) активность теломеразы является просто недостаточной. А искусственно индуцированная экспрессия белкового компонента теломеразы, в культуре этих клеток, приводит к восстановлению клеточной активности и замедлению процесса старения [Young AT, Lakey JR, Murray AG, et al. In vitro senescence occurring in normal human endothelial cells can be rescued by ectopic telomerase activity. *Transplant Proc* 2003; 35:

2483-5]. Например, в ряде исследований установили корреляционную связь между длиной теломер в мононуклеарах периферической крови и функцией левого желудочка сердца (ЛЖ) посредством оценки фракции выброса (ФВ) у группы пациентов >85 лет [Collerton J, Martin-Ruiz C, Kenny A, et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. Eur Heart J 2007; 28: 172-6].

Выяснено также, что нарушение функционирования теломеразы, достаточного для развития "тяжелых" повреждений теломер, приводит к преждевременной дегенерации тканей, формированию очагов неоплазии и гибели клеток [Mikhail V. Blagosklonny. Impact papers on aging in 2009. Aging, marh 2010; 2 (3)]. Поскольку разрушение теломер влияет на процесс старения сердца, то логично будет предположить, что основные усилия должны быть направлены на сохранение целостности ДНК и в особенности ее теломерных участков [Bryan TM, Englezou A, Gupta J, et al. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. EMBO J 1995; 14 (17): 4240-8].

Морфологические изменения сердца на клеточном уровне при старении

Морфологические изменения в сердце, происходящие с возрастом, характеризуются потерей кардиомиоцитов (КМЦ) с последующей гипертрофией оставшихся жизнеспособных клеток. Было подсчитано, что в возрасте от 20 до 90 лет в сердце человека погибает примерно 35% КМЦ, причем 2/3 из их числа приходится на период жизни 50+. Уменьшение количества КМЦ является важным патогенетическим звеном, объясняющим многие процессы ремоделирования сердца при старении. С возрастом происходит потеря не только клеток миокарда, но и клеток проводящей системы сердца, в частности синоатриального- и атриовентрикулярного-узлов, что индуцирует различные нарушения ритма и проводимости. Ранее считалось, что КМЦ заканчивают свою митотическую активность еще в неонатальном периоде и у взрослых после повреждений регенерации сердечных клеток не происходит. Однако на сегодняшний день уже появились подтвержденные экспериментально и клинически данные о том, что синтез клеток сердца возможен, благодаря активации клеток-предшественников, а также увеличению их количества.

Например, снижение уровня эндотелиальных клеток-предшественников наблюдается при развитии атеросклероза [Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. Circulation 2005; 111: 2981-7; Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2005; 353: 999-1007] или при сердечной недостаточности [Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. CD34₊ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation 2004; 110: 1209-12].

А при повышении уровня этих клеток, наоборот, наблюдается торможение процессов ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом [Leone AM, Rutella S, Bonanno G, et al. Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. Eur Heart J 2005; 26: 1196-204].

Помимо уменьшения количества КМЦ при старении наблюдают также ряд морфологических изменений в оставшихся клетках. В КМЦ происходит снижение синтеза белков, в т. ч. сократительных или отложение липидов и липофусцина - неразлагающегося пигмента старения. Липофусцин снижает аутофаготическую мощьность клетки, тем самым повышает количество поврежденных в ней органелл и приводит к старению. Клетки сердца, нагруженные липофусцином (старые клетки), создают большую чувствительность к изменениям периодов сокращения и расслабления (сердечный ритм) [Terman A, Dalen H, Brunk UT. Ceroid/lipofuscin-loaded human fibroblasts show decreased survival time and diminished autophagocytosis during amino acid starvation. *Exp Gerontol* 1999; 34: 943-57].

В условиях постоянной гемодинамической нагрузки на миокард и потери КМЦ с возрастом, без соответствующего "прироста", развивается реактивная гипертрофия КМЦ, с неспособностью к пролиферации в ответ на повышение рабочей нагрузки. А так же изменяется клеточная реакция на стресс.

Процессы, лежащие в основе старения сердца, затрагивают не только кардиомициты, но и интерстициальное пространство. С возрастом наблюдается диффузная пролиферация межклеточного вещества, которая выражается в повышении количества фибробластов и/или изменении их функции. Они начинают интенсивно синтезировать коллагеновые волокна. Отмечается увеличение их количества и толщины в результате повышения межмолекулярных сшивок коллагена. С возрастом увеличивается содержание жира и эластичных волокон. Все это ведет к появлению так называемого интерстициального фиброза [Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. *Ann NY Acad Sci* 2002; 959: 93-107]. Механизм, ответственный за повышение миокардиального фиброза в стареющем миокарде, в настоящее время не известен. Но есть предположения, что фиброз является следствием вынужденной замены погибших КМЦ на соединительную ткань. Следовательно уменьшение гибели КМЦ должно снизить риски миокардиального фиброза.

Многие хронические сердечно-сосудистые заболевания так же связаны с уменьшением количества стволовых эталонных клеток (увеличение объема старых клеток) и накоплением соединительной ткани в миокарде. Это все является основным признаком гипертрофического ремоделирования миокарда - стареющий миокард. Следствием станут морфологические изменения органа. С возрастом увеличивается масса сердца, толщина его стенок, главным образом левых отделов, что проявляется в виде гипертрофии миокарда. Увеличивается объем сердечных камер. При старении из-за увеличения объема левых отделов сердца усиливается напряжение его стенок. Создается более высокое диастолическое давление, для того, что бы преодолеть избыточную постнагрузку. А длительное напряжение миокардиальной стенки способствует развитию гипертрофии. Увеличение же массы миофибрилл является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание

силы сокращения миокарда и снижения напряжения в стенке левого желудочка [Burlaw BS. Diastolic dysfunction in the elderly - the interstitial issue. Am J Geriatr Cardiol 2004; 13: 29-38].

При старении происходит утолщение эндокарда, более заметное в левом предсердии, и отложение бляшек на его поверхности. Изменяется и структура левого предсердия. Оно увеличивается в размере, повышается напряжение его стенок.

Процессы биологического старения сердца сопровождаются прогрессирующим и необратимым снижением физиологических функций, что является наиболее распространенной причиной смерти у пожилых людей. Заболевания сердца, сопровождающие этот естественный процесс, относят к внешним причинам старения сердца. Подавление изменений в сердечно-сосудистой системе, сопровождающих старение, может снизить риск развития ассоциированных с возрастом заболеваний. Однако определение и выбор тактики лечения требуют понимания того, что происходит в процессе старения, как на клеточном, так и на микромолекулярном уровнях.

Неврологические возрастные заболевания

Многие неврологические заболевания связаны с более преклонным возрастом. Самые известные из них - это болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Однако, существует много других возрастных неврологических заболеваний и состояний:

- Потеря моторной координации;
- Плохое функционирование рефлексов;
- Возрастные нарушения сна;
- И т.д.

Рассмотрим отдельно болезни Альцгеймера и Паркинсона и гиппокампа.

Болезнь Альцгеймера

Из всех возрастных неврологических заболеваний самой страшной считают болезнь Альцгеймера. Одни возрастные заболевания убивают, другие ограничивают способность что-то делать, но вот болезнь Альцгеймера ограничивает саму способность человека что-либо понимать. Она отбирает внутреннее "я", разум, интеллект, личную жизнь. Она лишает способности человека быть тем, кем он есть. Это ужасная реальность болезни Альцгеймера.

Многие люди, которые кое-что знают о теломерах, но ничего о человеческих патологиях, говорили, что клеточное старение не может вызывать болезнь Альцгеймера. Они наивно утверждают, что раз нейроны (обычно) не делятся, то их теломеры не могут укорачиваться с возрастом. Значит, клеточное старение никак не может быть связано с болезнью Альцгеймера.

Но, как и в случае с болезнями сердца, этот аргумент совершенно не

важен. Нейроны, возможно, не стареют непосредственно, но они страдают из-за ярко выраженного старения клеток, обеспечивающих их выживание. Стареют клетки микроглии в мозге, так что нейроны теряют поддержку. Результатом становится болезнь Альцгеймера.

Как и в случае с атеросклерозом, патология болезни Альцгеймера сложнее, чем считают некоторые ученые и врачи. В случае с болезнью Альцгеймера нужно понимать роль β -амилоидных и τ -белков. Да, эти два белка играют роль "злых исполнителей" болезни, но все же главную трагическую роль играет микроглия, которая руководит атакой. Клетки микроглии подвергаются старению. Глия составляет примерно 90% всех клеток мозга, а микроглия - около 10% всех глиальных клеток. Микроглия чаще располагается вблизи нейронов. Клетки микроглии, по сути, являются иммунными клетками, которые вторгаются в мозг из кровеносной системы и поселяются вокруг нейронов. Когда они активируются травмой или инфекцией, то превращаются в макрофагов, делятся и пытаются справиться с проблемами. При делении у них укорачиваются теломеры, и они со временем начинают хуже функционировать. Это первый шаг к развитию болезни Альцгеймера.

Стареющие клетки микроглии все менее эффективно поддерживают работу нейронов, особенно в плане того, что касается производства и обновления β -амилоидов. Микроглиальные клетки активируются и изменяют свою форму и функцию. Теперь они вызывают все более сильное воспаление, что лишь увеличивает повреждения. Микроглия и нейроны начинают производить короткие, поврежденные β -амилоидные молекулы, олигомеры, которые для нейронов являются ядом. Чем сильнее повреждения, тем больше накапливаются β -амилоидные бляшки. Когда нейроны повреждаются слишком сильно, их τ -белки, жизненно необходимые для поддержки аксонов и, соответственно, переноса сигналов от одного нейрона к другому, начинают накапливаться в теле нейронов. В конце концов нейроны уже не могут справиться с повреждением от воспаления (отказа микроглиальных клеток), ядовитых β -амилоидов и τ -белковых клубков и умирают.

Болезнь Альцгеймера начинает быстро развиваться. Сейчас мы уже начинаем понимать, что старение артерий тоже играет определенную роль в развитии болезни Альцгеймера, но большинство исследователей сосредоточены исключительно на нервных клетках. Из-за этого узкого взгляда они игнорируют изменения не только в артериях, но и в других структурах, например, гематоэнцефалическом барьере и других типах клеток, в том числе глиальных. С исторической точки зрения узость взглядов вполне понятна. Самые очевидные гистологические изменения наблюдаются в нейронах коры мозга, а именно эти клетки мы в первую очередь ассоциируем с когнитивными способностями. Более того, мы уже давно знаем, что смерть нейронов сопровождается накоплением β -амилоидного белка вокруг нейронов и τ -белков внутри самых нейронов. К сожалению, это слишком очевидное наблюдение привело к многочисленным, затратным и неизменно провальным попыткам вылечить или предотвратить болезнь Альцгеймера. Просто "сражаясь" только с β -амилоидами и τ -белками - этого не сделать.

Результаты клинических испытаний оказались удручающими - не сработало ничего. Более 2 000 клинических испытаний пока еще не привели ни к чему, кроме того, что некоторые средства обеспечивают лишь симптоматическое облегчение (например, ингибиторы ацетилхолинэстеразы), но не изменяют течение патологии, не замедляют и, тем более, не могут остановить развитие болезни. К сожалению, нет никаких доказательств того, что прямое медицинское вмешательство, нацеленное на β -амилоиды и т-белки приносит какую-либо пользу. А это говорит о том, что они всего лишь результат заболевания, а не ее причина. Несмотря на хронические, раздражающие провалы почему-то по-прежнему тратятся огромнейшие деньги на то, чтобы лечить следствия, но не причину.

- Где находится начало и в чем причина?
- Что происходит в каскаде патологий, которые приводят к болезни?
- Где искать самую важную точку приложения терапии?

Что именно вызывает повреждение микроглии и активацию микроглиальных клеток, пока неизвестно. Есть предположения, что различные вирусы и микробы вызывают в этих клетках воспалительный инфекционный процесс, в микроглии запускается иммунный ответ, и микроглиальные клетки начинают делиться. А поскольку микроглиальные клетки это часть иммунной системы, похожие на макрофаги, которые вторгаются в субэндотелиальные слои коронарных артерий, предположение может оказаться вполне верным. Кроме того, несколько исследований показали, что различные антибиотики, в том числе доксициклин, могут помочь замедлить развитие болезни Альцгеймера, хотя ни в одном из этих исследований не удалось продемонстрировать заметной пользы, да и особого признания они не получили. Даже если принять за основу то, что микробная инфекция - это одна из возможных причин болезни, все равно в действительности пока просто неизвестно, почему микроглиальные клетки активируются и делятся.

Зато известно, что активация микроглии предшествует всем остальным очевидным патологиям, а еще, что теломеры микроглиальных клеток укорачиваются до появления β -амилоидных отложений или накопления т-белков в пораженных нейронах. Так, что и здесь укорочение теломер и клеточное старение предшествует всем другим изменениям. Но можно поспорить по другому вопросу - обязательно ли клеточное старение для развития патологии, т. е. вызывает ли оно ее, или же оно является всего лишь еще одним побочным эффектом основной патологии. Логика проблемы говорит о том, что клеточное старение, как важнейшая часть болезни, больше вызывает болезнь, чем является ее следствием. Все данные отлично сходятся, а какие-либо опровергающие данные отсутствуют. Дело не только в том, что похожий базовый каскад патологий происходит и в других системах, например в коронарных артериях, а в том, что изменения в функциях клеток дают ясное объяснение того, почему при этой болезни происходит

накопление β -амилоидов и т-белков.

Самым важным вопросом остается медицинское вмешательство. Если предположить, что старение микроглиальных клеток запускает каскад патологий, приводящих к болезни Альцгеймера, на каком этапе мы должны вмешиваться? Можно попытаться предотвратить гипотетическую инфекцию, но мы даже не знаем, есть ли вообще эта инфекция, не говоря уж о том, как ее надежно диагностировать и вылечить. Более того, после того, как микроглиальные клетки постареют и станут работать хуже, никакие антибиотики (даже если они и помогли бы до этого) не остановят патологию. Когда же функционирование этих клеток нарушится, трудно представить, как и где найти терапевтическое средство, которое уберет отложения β -амилоидов и растворит т-белковые клубки, при этом оставив нейроны здоровыми и сохранив достаточное количество β -амилоидов и т-белков в нужных местах, чтобы нейроны получали все необходимое.

Микроглия является местом, в котором накапливаются все повреждения. Так, что можно попытаться повлиять на микроглиальные теломеры, которые контролируют старение клетки, и проверить являются ли они эффективной целью для лечения болезни Альцгеймера

Вероятнее всего, болезнь Альцгеймера начинается еще до старости, но диагностируется лишь через 10-20 лет после начала малозаметных изменений в клетках мозга. Патологическая лавина начинается задолго до того, как первые нейроны умирают, а мы впервые замечаем когнитивные проблемы. Первоначальный клинический диагноз обычно ставится после 65 лет, хотя бывают и формы с более ранним началом. Болезнь Альцгеймера неизлечима и смертельна. Среднее время между постановкой диагноза и смертью составляет 7 лет. В небольшом числе случаев, особенно в семейной болезни Альцгеймера, определенную роль играет генетический риск, но самый значительный фактор - физиологический возраст. Болезнь Альцгеймера имеет генетический риск - ген, имеющий наибольшую связь с болезнью Альцгеймера, кодирует белок апоЕ4, одну из трех форм аполипопротеина, часто встречающегося в астроцитах и нейронах мозга. АпоЕ играет важную роль в транспортировке липидов (липопротеинов, жирорастворимых витаминов и холестерина) и реакции на нейронную травму. У большинства людей есть гены, кодирующие более "невинные" формы белка, апоЕ2 (7% населения) и апоЕ3 (79% населения), но вот у людей с геном, кодирующим апоЕ4 (14% населения), болезнь Альцгеймера развивается с большей вероятностью и в более раннем возрасте. У людей с двумя копиями гена апоЕ4 риск развития болезни Альцгеймера намного больше (в 10-30 раз), чем у тех, у кого гена апоЕ4 нет вообще. Тем не менее, наличие гена апоЕ4 не приводит к автоматическому развитию болезни Альцгеймера и уж точно не вызывает ее.

Первичный диагноз обычно ставится на основе жалоб самого пациента или членов его семьи на потерю памяти, интеллектуальных функций или других изменений поведения. До недавнего времени диагноз, в основном, основывался на клиническом обследовании и нейропсихологическом тестировании, но сейчас врачи начинают

применять более объективные методики, например, лабораторные анализы крови или спинномозговой жидкости, радиологические исследования или офтальмологические исследования малозаметных биохимических изменений в хрусталике или сетчатке глаза.

ВНИМАНИЕ! В настоящее время не существует никаких способов вылечить или обратить вспять болезнь Альцгеймера. Пока что, более или менее надежно, пытаются лишь замедлить ее прогресс.

Болезнь Паркинсона

В отличие от болезни Альцгеймера, которая поражает в основном когнитивные функции, болезнь Паркинсона - поражает моторные. Но от этого она не становится более опасной. Между болезнями Альцгеймера и Паркинсона столько общего, что их можно практически считать одной болезнью, только проявляющейся в двух разных участках мозга. Болезнь Альцгеймера поражает нейроны коры мозга, особенно переднего мозга, а болезнь Паркинсона - нейроны среднего мозга, особенно черной субстанции и хвостатого ядра.

Отличительные черты болезни Паркинсона - это изменение походки, тремор, ригидность мышц, неспособность начать движение или остановиться, изменения в движениях пальцев, которые напоминают быстрый счет монет, проблемы с речью, общие проблемы с контролем и координацией мышц.

Хотя главной точкой поражения при болезни Паркинсона является средний отдел мозга, болезнь может действовать на самые разные его отделы. Потому нередко наблюдаются такие клинические эффекты, как слабоумие и другие когнитивные изменения. Однако, одно из ключевых различий болезни Паркинсона от болезни Альцгеймера состоит в том, что вместо отложений β -амилоидов и τ -белков (проявления болезни Альцгеймера), откладывается белок α -синуклеина. В начале развития болезни Паркинсона основную роль играют изменения в глиальных, и особенно, в микроглиальных клетках. И, что особенно важно, данные изменения являются основополагающими в прогрессировании этой патологии. Так, при болезни Паркинсона еще в самом начале отказывают микроглиальные клетки, а также звездообразные глиальные клетки - астроциты. У пациентов с болезнью Паркинсона в нейронах накапливаются α -синуклеины, формируя тельца Леви. Патология накопления ненормальных белков начинается в нейронах, когда пациент с клинической точки зрения еще здоров. К тому времени, как развиваются клинические симптомы, нейроны уже начинают массово умирать. Когда патология ограничена нейронами среднего мозга (черной субстанцией), то симптомы в основном моторные. Когда она поражает и кору мозга, то симптомы уже включают в себя деменцию и напоминают болезнь Альцгеймера. Дисфункция глиальных клеток при болезни Паркинсона приводит к гибели нейронов, которые должны были поддерживаться этими клетками. В них наблюдается отказ внутриклеточных органелл, в том числе митохондрий, рибосом, протеасом и лизосом. Нейронам требуются здоровые глиальные клетки, но когда они перестают работать, нейроны гибнут.

Болезнь Паркинсона явно связана с возрастом. Средний возраст начала развития заболевания равняется 60 годам, однако она может проявиться практически в любом возрасте. Отравление некоторыми пестицидами и гербицидами, а также травмы головы являются частыми факторами риска развития этого заболевания. Болезнь Паркинсона обычно не считается генетической, но генетическая предрасположенность к ней существует, и обусловлена она самыми разными мутациями. Заболеваемость и тяжесть протекания болезни растет с возрастом. Нет никаких простых лабораторных или радиологических анализов, которые могут подтвердить болезнь Паркинсона, так что в большинстве случаев она первоначально диагностируется по истории болезни и результатам общих обследований.

Поскольку главный отличительный признак болезни это потеря нейронов, производящих дофамин, большинство методов лечения болезни Паркинсона, связаны с лекарствами содержащими дофаминовые агонисты, которые усиливают дофаминергический эффект тех дофаминовых нейронов, что еще функционируют. К сожалению, у этих лекарств наблюдаются сильные побочные эффекты, к тому же они теряют эффективность, когда болезнь прогрессирует. В этих случаях рассматриваются нейрохирургические операции, стимуляция мозга или трансплантация клеток (например, стволовых клеток). Советов по поводу диеты и тренировок сейчас в избытке, и большинство из них неверны. Однако правда очень проста - никаких конкретных диет, тренировок или форм медитации не существует, но есть достаточно реально действующих способов сохранить здоровье дольше и один из таких применение пищевых добавок с эпигенетическим эффектом, клеточное омоложение и активатор теломеразы - которые могут на самом деле, в определенной степени, замедлить процесс старения и обновить биологическую активность клеток, пока ищутся более эффективные способы воздействия.

Гиппокамп

Гиппокамп представляет собой участок головного мозга, который помогает формировать, сортировать и хранить воспоминания, а заодно привязывать их к эмоциям и чувствам. Было обнаружено, что у людей с укороченными теломерами в лейкоцитах (как уже говорилось по ним можно судить о длине теломер остальных клеток организма) размер гиппокампа оказался меньше, чем у тех, чьи теломеры были длиннее. Гиппокамп состоит из клеток, которые нуждаются в постоянной регенерации, а значит, чтобы вы сохранили хорошую память, организм должен быть в состоянии эффективно обновлять клетки гиппокампа.

Кстати, у пожилых людей с короткими теломерами оказался меньше не только гиппокамп, но были выявлены уменьшения в других отделах лимбической системы головного мозга, в частности в височной и теменной долях. Как известно, эти участки мозга наряду с гиппокампом помогают контролировать память, эмоции и уровень стресса.

Таким образом, исследователи из Далласа пришли к выводу, что короткие теломеры в клетках крови - это явный признак стареющего мозга. Вполне вероятно, что за старением клеток - возможно, одного

только гиппокампа, а может, и других клеток по всему организму, - скрывается важный механизм развития деменции. Точно известно, что особенно важно заботиться о своих теломерах людям, которые являются носителями аллели гена *ApoE* (кстати, она так же повышает риск развития болезни Альцгеймера). Так, в ходе еще одного исследования было установлено, что у людей с этой аллелью и укороченными теломерами риск преждевременной смерти повышается в девять раз по сравнению с теми, у кого теломеры при наличии *ApoE-4* были достаточно длинные [Honig, L. S., et al., "Shorter Telomeres Are Associated with Mortality in Those with APOE Epsilon4 and Dementia," *Annals of Neurology* 60, no. 2 (August 2006): 181–187, doi:10.1002/ana.20894].

Стресс

В долговременной перспективе (полгода и более) длина теломер и уровень теломеразы находятся в обратной зависимости от среднего уровня стресса, который испытывает человек. Может ли образ жизни влиять на длину теломер и количество теломеразы? Ответ очевиден - да.

Стрессы, активно влияющие на теломеры, можно поделить на три большие группы: физические, психологические и токсические стрессы.

Когда наша система реагирования на стресс приходит в полную боевую готовность, организм начинает вырабатывать дополнительные порции гормонов стресса – кортизола и адреналина. Сердцебиение учащается, кровяное давление растет. Блуждающий нерв, обычно помогающий контролировать физиологическую реакцию на стресс, перестает нормально функционировать. Вот почему становится труднее дышать, держать себя в руках, смотреть на ситуацию в радужном свете. Когда человек испытывает хронический стресс, организм постоянно остается на чеку и описанные реакции протекают в нем непрерывно, пусть и с меньшей силой.

Исследование показало, что некоторые аспекты физиологической реакции на стресс, в том числе снижение активности блуждающего нерва и повышение уровней кортизола и адреналина во время сна, непосредственно связаны с сокращением теломер или снижением уровня теломеразы [Epel, E. S., et al., "Cell Aging in Relation to Stress Arousal and Cardiovascular Disease Risk Factors," *Psychoneuroendocrinology* 31, no. 3 (April 2006): 277-287, doi:10.1016/j.psyneuen.2005.08.011]. Такая реакция, очевидно, ускоряет процесс биологического старения. Мы открыли совершенно новую причину того, что люди, подверженные сильному стрессу, выглядят измученными и чаще болеют: стресс разрушает их теломеры.

Но стресс - это неизбежный спутник нашей жизни, случающийся более или менее постоянно. Так какое количество стресса люди способны перенести, прежде чем он начнет сокращать теломеры?

Многочисленные исследования, проведенные за последние несколько десятилетий дали понять, что реакция теломер на стресс прямо зависит от его количества. В малых дозировках стресс не вредит теломерам.

Более того, краткосрочный стресс, с которым легко можно справиться, способен даже приносить пользу: за счет этого организм тренируется преодолевать сложности. Формируются навыки и вырабатывается уверенность в себе, необходимые для преодоления жизненных трудностей. С физиологической точки зрения непродолжительный стресс может укрепить здоровье клеток (в медицине этот феномен называется гормезисом). Итак, взлеты и падения, с которыми мы сталкиваемся в повседневной жизни, обычно не разрушают теломеры. А вот хронический стресс, воздействуя на нас год за годом, способен причинить организму огромный ущерб.

Сегодня уже есть убедительные доказательства зависимости между сокращением теломер и определенными видами стресса, такими как длительный уход за серьезно больным родственником и эмоциональное выгорание на работе. Легко догадаться, что серьезные психологические травмы – и неважно, получены они в недавнем прошлом или далеком детстве, – тоже связаны с повреждением теломер. К подобным травмам относятся изнасилование, сексуальные домогательства, жестокое обращение, бытовое насилие, продолжительные издевательства сверстников [Oliveira, B. S., et al., "Systematic Review of the Association between Chronic Social Stress and Telomere Length: A Life Course Perspective." *Ageing Research Reviews* 26 (March 2016): 37–52, doi:10.1016/j.arr.2015.12.006; Price, L. H., et al., "Telomeres and Early-Life Stress: An Overview." *Biological Psychiatry* 73, no. 1 (January 2013): 15–23, doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.025].

Стресс, который возникает при уходе за тяжелыми и хроническими больными, в домашних условиях относится к категории самых сильных. Он часто совмещает в себе как физическую, так и психологическую составляющую. Он изматывает и физически, и эмоционально. Это связано в первую очередь с тем, что от подобной «работы» нет возможности просто отдохнуть. Такой уход часто не просто тесно переплетен с повседневной жизнью ухаживающего, но и полностью "подчиняет" ее требованиям больного. Иногда, даже ночью, такие люди продолжают "дежурить". Раз за разом им приходится просыпаться, чтобы помочь больному. У них никогда не хватает времени, чтобы позаботиться о себе. Со временем они катастрофически нуждаются в отдыхе, чтобы привести в порядок как свое тело, так и свой разум.

Разумеется, теломеры сокращаются не из-за сложной ситуации самой по себе, а из-за стресса, который испытывают люди, попавшие в эту ситуацию. Но даже в обстоятельствах, провоцирующих стресс, главную роль играет доза. Проблемный месяц на работе, конечно, потреплет вам нервы, но теломеры почти наверняка не успеют пострадать. Они достаточно крепкие для того, чтобы выдержать такой удар, иначе мы бы все долго не протянули. Недавнее обзорное исследование показало наличие взаимосвязи между непродолжительным стрессом и короткими теломерами, но этот эффект настолько незначителен, что вряд ли он сможет существенно повлиять на отдельно взятого человека [Mathur, M. B., et al., "Perceived Stress and Telomere Length: A Systematic Review, Meta-analysis, and Methodologic Considerations for Advancing the Field," *Brain, Behavior, and Immunity* 54 (May 2016): 158–169, doi:10.1016/j.bbi.2016.02.002]. Впрочем, даже если

краткосрочный стресс действительно приведет к сокращению теломер, то эффект, скорее всего, будет временным и теломеры быстро восстановят утраченные пары оснований. Когда же стресс затягивается, становясь основным лейтмотивом в жизни, его можно сравнить с капельницей, наполненной медленно действующим ядом. Капля за каплей он будет с годами все больше разрушать ваши теломеры. Таким образом, каждому человеку жизненно важно по возможности избегать ситуаций, которые изо дня в день отравляют его психику. Как стресс воздействует на людей? Возможно Вам надо научиться изменять отношение к нему, не только для того чтобы сделать свою повседневную жизнь более приятной, но и помочь теломерам не так быстро укорачиваться.

Депрессия. Ситуация с депрессией оказалась сложнее. Полученных данных пока оказалось недостаточно, чтобы полностью исключить вероятность того, что клеточное старение в какой-то мере способствует развитию депрессии [Gotlib, I. H., et al., "Telomere Length and Cortisol Reactivity in Children of Depressed Mothers," *Molecular Psychiatry* 20, no. 5 (May 2015): 615–620, doi:10.1038/mp.2014.119]. Надо понимать, что это заболевание может носить и наследственный характер. К тому же при депрессии причинно-следственная связь работает в обоих направлениях - **короткие теломеры могут предшествовать депрессии, а депрессия ускоряет сокращение теломер.**

Реакция угрозы. Подобная реакция у человека развилась в ходе эволюции и, по сути, предназначалась на случай встречи лицом к лицу с хищником, который собирается его съесть. Вообще-то, эта реакция подготавливает тело и разум к последствиям атаки (бороться, убежать, или остаться в "ступоре"). Именно частое повторение действия реакции угрозы в виде убежать, или остаться в "ступоре" - не идет на пользу теломерам. Если человек наблюдает, что при стрессе у него постоянно возникает чрезмерная реакция угрозы, не стоит постоянно ретироваться и, тем более, нельзя переживать ее замкнувшись в ней (замыкать угрозу в себе). Лучше преобразовать эту реакцию так, чтобы она не вредила теломерам.

Первым делом, однако, важно понять, что представляет собой реакция угрозы и какими ощущениями она сопровождается. Если говорить с физической точки зрения, то реакция угрозы вызывает сужение кровеносных сосудов - это необходимо, чтобы уменьшить кровопотерю в случае травмы, но заодно это ухудшает кровоснабжение головного мозга. Надпочечники начинают вырабатывать кортизол, который стимулирует синтез глюкозы, снабжая организм дополнительной энергией. Блуждающий нерв, напрямую соединяющий мозг с внутренними органами и обычно поддерживающий в нас ощущение покоя и безопасности, перестает выполнять эту функцию. Как результат, сердцебиение учащается, а давление повышается. Человек может упасть в обморок или даже описаться. Ответвления блуждающего нерва раздражают мимические мышцы, и когда он утрачивает активность, другому человеку становится еще сложнее правильно интерпретировать

ваше выражение лица. Вы замираете на месте, у вас холодеют кисти рук и ступни, из-за чего движения еще больше затрудняются. Полномасштабная реакция угрозы вызывает довольно неприятные физиологические последствия, но также сказывается и на психоэмоциональном состоянии, связанном с продолжительным страхом и тревогой.

Чувство стыда. Сильное чувство стыда, когда человек боится опозориться перед окружающим, влияет на теломеры похожим образом, как и сильная реакция угрозы. Еще более влияние чувства стыда проявляется, как правило, в тех ситуациях, когда люди начинают все переживать раньше времени, воображая плохой исход ситуации. Они это делают даже не зная как ситуация начнет разворачиваться перед ними. Они в значительной степени воспринимают будущее как угрозу еще до того, как оно началось. Таких людей часто одолевает страх и тревога, например, после того как они услышат или получат "расплывчатую" информацию о предстоящем задании или действии. К таким людям относятся и те, которые заранее ожидают, что у них ничего не выйдет, и начинают переживать и стыдиться, еще до выполнения задания или действия. Так, что можно сказать, что повреждение теломер сопровождает и преждевременная реакция угрозы, то есть такая, которая возникает и не проходит или не блокируется нами, при одной лишь мысли о предстоящих стрессовых факторах.

ВНИМАНИЕ! Дело не только в самом стрессовом событии, но и в сопровождающем его ощущении угрозы, которое к тому же возникает еще до того, как это событие произошло.

В противовес этому можно и нужно поставить реакцию вызова

Научитесь воспринимать стрессовое событие как вызов. Конечно при этом Вы можете волноваться, но все же главным фактором при этом будет возбуждение и прилив сил. Вы должны думать про себя: "Ну давайте посмотрим, что из этого выйдет. Что бы ни случилось Я готов или готова ко всему и точно так же все принять!"

Реакция вызова (борьба). В отличии от реакции угрозы, реакция вызова помогает активизировать внутренние ресурсы, готовя организм к преодолению боли. При реакции вызова сердцебиение учащается, кровь насыщается кислородом, что позволяет усилить кровоснабжение там, где это нужнее всего, особенно в мозге и сердце (когда человек чувствует угрозу, происходит обратное - кровеносные сосуды сужаются). И хотя надпочечники вначале стрессового события так же вбрасывают в кровь достаточно кортизола, его выделение быстро прекращается, так как задействуются цитокиновые сигнальные функции в ответ на восприятие реакции вызова. Это позволяют увеличивать количество доступной энергии. Так выглядит "здоровый стресс". Реакция вызова помогает принимать более взвешенные решения и лучше справляться с разного рода задачами. Более того, она способствует замедлению старения мозга и снижению риска деменции [Jefferson, A. L., et al., "Cardiac

Index Is Associated with Brain Aging: The Framingham Heart Study," *Circulation* 122, no. 7 (August 17, 2010): 690-697, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.905091; and Jefferson, A. L., et al., "Low Cardiac Index Is Associated with Incident Dementia and Alzheimer Disease: The Framingham Heart Study," *Circulation* 131, no. 15 (April 14, 2015): 1333-1339, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012438]. Физические упражнения и нагрузка тоже могут выглядеть как "здоровый стресс", но только для людей, подготовленных к ним. Известным фактом является то, что спортсмены, чей организм реагирует на стресс как на вызов, чаще побеждают. Наиболее успешные спортсмены, бизнесмены и просто успешные люди воспринимают любые трудности как вызов и всячески стремятся их преодолеть [Sarkar M., Fletcher D., Brown, D. J., "What doesn't kill me...: Adversity-Related Experiences Are Vital in the Development of Superior Olympic Performance," *Journal of Science in Medicine and Sport* (July 2015). 18 (4): 475-9. doi:10.1016/j.jsams.2014.06.010].

Когда человек попадает в стрессовую ситуацию, у него возникают разнообразные мысли и эмоции. Существует два противоположных типа реакции на стресс: первый характеризуется ощущением угрозы, боязнью поражения, возможно даже позора; для второго же характерна уверенность в себе при любом исходе событий.

Итак, реакция угрозы обрекает человека на поражение, поскольку он ожидает неблагоприятного исхода и его организм автоматически готовится к травме или позору, не решаясь на активные действия. А вот реакция вызова наоборот создает благоприятные физиологические и психологические условия для того, чтобы действовать эффективно и показать даже в неблагоприятном случае наилучший результат.

Если у человека преобладает реакция угрозы, то со временем она добирается до его клеток и "подтачивает" теломеры.

Реакция вызова, напротив, помогает оградить теломеры от негативных последствий хронического стресса.

Конечно, ни в коем случае не надо преуменьшать вред, который наносят теломерам тяжелые, сложные или трудноразрешимые жизненные ситуации. Однако даже если Вам порой и не под силу контролировать события, вызывающие серьезный стресс, тем не менее, Вы можете "защищать" теломеры, изменив свое восприятие этих событий.

Наши эмоции не являются объективной реакцией на окружающий мир. Они лишь следствие того, как мы сами истолковываем происходящее вокруг.

Токсический стресс. Любая токсическая нагрузка или токсический стресс приводят к укорочению теломеров (алкоголь, наркотики, курение, химические элементы и накопление тяжелых металлов, радиация и чрезмерное УФ излучение, токсические пищевые нагрузки и отравления, медикаментозные нагрузки). Возьмем, к примеру, алкоголь. Конечно, время от времени употребляемый бокал вина не повредит здоровью и даже может принести пользу. Но если изо дня в день выпивать по несколько бокалов вина или пить более крепкий алкоголь, ситуация кардинально изменится. По мере увеличения дозировки начинает проявляться токсический эффект алкоголя. Он разрушает печень, сердце и пищеварительный тракт, попутно повышая риск возникновения

других серьезных проблем со здоровьем.

Злобные или навязчивые негативные мысли. У людей с подобными склонностями наблюдаются признаки преждевременного старения. Систолическое давление у таких людей повышается, оставаясь повышенным еще долгое время после завершения мысленного "стрессового события". Многим мужчинам не хватает внутренних ресурсов, что бы подавить подобные негативные мысли или заменить их другими, которые обычно смягчают злобу или негативизм. К примеру, им не доставало оптимизма или просто близкого общения с людьми [Mathur, M. B., et al., "Perceived Stress and Telomere Length: A Systematic Review, Meta-analysis, and Methodologic Considerations for Advancing the Field," *Brain, Behavior, and Immunity* 54 (May 2016): 158-169, doi:10.1016/j.bbi.2016.02.002]. С точки зрения психического и физического здоровья у этих мужчин отмечалась чрезвычайно высокая вероятность раннего развития возрастных заболеваний. Кстати женщинам враждебность свойственна меньше, и она не так заметно сказывается на состоянии их сердца. Но зато на женское здоровье негативно влияют другие психологические проблемы, в частности заниженная самооценка (частое сравнение себя с другими) и депрессия [O'Donovan, A. J., et al., "Stress Appraisals and Cellular Aging: A Key Role for Anticipatory Threat in the Relationship Between Psychological Stress and Telomere Length," *Brain, Behavior, and Immunity* 26, no. 4 (May 2012): 573-579, doi:10.1016/j.bbi.2012.01.007]. Склонность к навязчивым размышлениям, подавление позитивных мыслей или негативное мышление, враждебность и пессимизм вредят теломерам. Даже если Вы не в состоянии полностью изменить свои автоматические реакции - потому, что некоторые от природы пессимисты и любители «пережевывать» одни и те же мысли, в ваших силах добиться того, чтобы эти привычки не причиняли вреда. Вы даже можете научиться воспринимать их с юмором.

Циничная враждебность. С эмоциональной точки зрения циничная враждебность характеризуется сильной озлобленностью и назойливыми мыслями о том, что окружающим нельзя доверять. Такой человек начинает закипать от злости либо отпускать недоброжелательные комментарии по любому раздражающему его поводу или в адрес тех, кто по его мнению, его просто не устраивает. Люди, которым в значительной степени присуща циничная враждебность, нередко склонны к перееданию, курению и выпивке. Они более подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушениям обмена веществ и чаще умирают преждевременно. С точки зрения психического и физического здоровья у таких людей отмечается чрезвычайно высокая вероятность раннего развития возрастных заболеваний. И разумеется, у них более короткие теломеры.

Мнительность и пессимизм. Одна из главных задач головного мозга - постоянно сканировать окружающую среду и сравнивает ее с тем, что было пережито ранее, чтобы обнаружить потенциальные угрозы для организма. Мозг некоторых людей отыскивает угрозы чересчур охотно. Даже в неопределенных или нейтральных ситуациях такие люди думают,

что ничем хорошим это не кончится. Они сразу ожидают самого худшего. Другими словами, они пессимисты.

У людей с высоким уровнем пессимизма теломеры короче.

У мнительных людей возрастные заболевания, например, такие как рак или болезнь сердца, как правило, развиваются и прогрессируют в ускоренном темпе. Кроме того, как мнительные люди, так и пессимисты зачастую умирают в более раннем возрасте. Пессимисты и мнительные люди по определению чувствуют угрозу в стрессовых ситуациях. Они чаще думают, что у них ничего не получится, что они не справятся с проблемой и ее решение затянется надолго. Они в принципе не настроены на эффективное преодоление возникших трудностей.

Циничная враждебность, злобные или навязчивые негативные мысли, мнительность, пессимизм, чрезмерное "подавление" себя и заниженная самооценка способствуют сокращению теломер и снижению клеточных делений.

Радостное пробуждение. Обнаружено, что в иммунных клетках людей, которые просыпаются с чувством радости, содержится больше теломеразы, а утренний скачок кортизола менее выражен, чем у тех, у кого пробуждение сопровождается негативными эмоциями, страхом. Пока неизвестно, действительно ли тут есть причинно-следственная связь, но тем ни менее советуем задуматься о том, какими будут первые минуты после пробуждения. От них может зависеть, как пройдет весь остальной день. Независимо от того, что приготовила для вас судьба на сегодня, вы можете начать день с чувства благодарности. Как только проснетесь и прежде чем приметесь мысленно перебирать список предстоящих дел, поприветствуйте новый день - **"Спасибо, что день начался, спасибо, что я живу!"**. Хотя и нельзя знать свое будущее, все равно можно переключить свое внимание на то, как прекрасно начался день, и/или испытать благодарность за приятные мелочи жизни.

Между стрессом, сокращением теломеров и состоянием иммунной системы существует весьма неприятная взаимосвязь.

Очень долго ученые не могли до конца понять, каким образом стресс, который рождается и "живет" в голове, способен угнетать иммунную систему. На сегодняшний день загадка, по крайней мере частично, разрешена. Причина - в скорости сокращения и длине теломеров. У людей, подверженных хроническому стрессу, теломеры быстро становятся короче, а слишком короткие теломеры могут привести к преждевременному старению иммунных клеток, из-за чего и ослабевает иммунитет. Хронический стресс подавляет иммунную систему, делая нас более уязвимыми для инфекций. Кстати, после прививок в организме людей старшего возраста вырабатывается меньше антител, а любые раны заживают дольше, чем обычно [Gouin, J. - P., L. Hantsoo, and J. K. Kiecolt-Glaser, "Immune Dysregulation and Chronic Stress Among Older Adults: A Review," *Neuroimmunomodulation* 15, nos. 4-6 (2008): 251-259, doi:10.1159/000156468].

Есть иммунные клетки, Т-лимфоциты, которые активно сражаются с инфекциями. Они созревают в тимусе (отсюда и название), а после созревания покидают его и начинают непрерывно циркулировать по всему организму. На поверхности каждого Т-лимфоцита присутствует уникальный рецептор, напоминающий сканер. Этот сканер осматривает организм в поисках "чужих" - злокачественных и инфицированных клеток. При изучении процесса старения, особый интерес представляет определенный тип Т-лимфоцитов - это клетки CD8. Т-лимфоциты CD8 являются главными обнаружителями "чужих". Однако Т-лимфоциту CD8 недостаточно обнаружить патогенную клетку. Чтобы завершить работу, он должен получить подтверждающий сигнал от поверхностного белка CD28. Убивая свою цель, Т-лимфоцит "запоминает" ее характеристики, чтобы, если в будущем на организм нападет тот же самый вирус, передать многим тысячам следующих копий эту информацию. Совместными усилиями эти клетки обеспечат мощную иммунную реакцию, направленную против данного конкретного вируса. Этот принцип лежит в основе вакцинации. Вакцина, как правило, изготавливается из принадлежащего вирусу белка или самого убитого вируса. Полученный иммунитет сохраняется годами, потому что Т-клетки, отреагировавшие на следы вируса в вакцине, остаются в организме надолго (иногда на всю жизнь), готовые в любой момент объявить войну инфекции, если ее возбудитель снова осмелится показаться.

Организм человека может похвастаться широчайшим разнообразием Т-лимфоцитов, и каждый отдельный вид этих клеток способен распознавать лишь один конкретный антиген или вирус. Если мы заболеваем вирусной инфекцией, те немногие Т-лимфоциты, что обладают нужным рецептором для борьбы с этим вирусом, должны срочно дать обширное потомство, чтобы мы могли противостоять болезни. В процессе столь интенсивного клеточного деления уровень теломеразы многократно возрастает. И все же она не поспевает за теломерами, которые укорачиваются с большой скоростью. Теломеразы начинают не хватать, и теломеры в Т-лимфоцитах неумолимо сокращаются. Такова расплата за героизм. Когда теломеры Т-лимфоцитов становятся слишком короткими, клетка стареет и теряет поверхностный белковый маркер CD28, необходимый для эффективности иммунной реакции. Организм становится похож на город, который исчерпал бюджет на полицейских - их мало и работают они не эффективно. Со стороны такой город выглядит прежним, но он крайне уязвим для преступных атак. Вот почему люди с быстро стареющими клетками, в том числе старики и те, кто испытывает хронический стресс, так часто болеют, и именно поэтому они столь тяжело переносят грипп, пневмонию и т. п. Наконец, это одна из причин, по которым ВИЧ перерастает в СПИД [Cao, W., et al., "Premature Aging of T-Cells Is Associated with Faster HIV-1 Disease Progression," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999) 50, no. 2 (February 1, 2009): 137–147, doi:10.1097/QAI.0b013e3181926c28].

Когда теломеры в Т-лимфоцитах оказываются слишком короткими, даже молодые люди начинают чаще болеть. Люди с более короткими

теломерами иммунных клеток, а особенно клеток CD8, не только начинают чаще болеть, но и заболевают быстрее (например простудой), так же у них наблюдаются более серьезные симптомы этих болезней. Судя по всему, клетки CD8 (главная ударная сила иммунной системы) особенно уязвимы.

Чем короче теломеры, тем больше воспалений. Когда теломеры стареющих клеток CD8 изнашиваются, они начинают выделять воспалительные цитокины - это молекулы белка, которые провоцируют системное воспаление. Со временем теломеры продолжают укорачиваться и клетки CD8 полностью утрачивают дееспособность, но отказываются умирать и накапливаются в кровотоке. Обычно Т-лимфоциты типа CD8 постепенно умирают естественной клеточной смертью - апоптоз. Апоптоз избавляет организм от старых или поврежденных иммунных клеток, чтобы они не загрязняли кровь и не превращались в злокачественные клетки, вызывающие лейкемию. Эти дряхлые Т-лимфоциты являются аналогом гнилых фруктов или овощей в коробке, из-за гниения которых гниют рядом находящиеся. И если вовремя не убрать источник гниения (все пораженные гнилью фрукты или овощи) - сгниют остальные. Примерно так же дряхлые Т-лимфоциты с каждым годом выделяют все больше и больше веществ, способствующих воспалению. Если в кровотоке скапливается чересчур много состарившихся клеток, возрастает риск серьезной инфекции и различных воспалительных заболеваний, которые могут поражать суставы, сердце, кости, нервы и десны. Когда из-за стресса стареют клетки CD8, вместе с ними быстрее стареет и сам человек, причем независимо от того, сколько ему лет по паспорту.

Клеточное омоложение и торможение процессов старения

Активаторы теломеразы

На сегодняшний день, вероятно, самым элегантным решением обращения старения вспять можно считать использование активаторов теломеразы. Одним из таких активаторов, в виде биологически активной добавки, но не лекарства, является **ETALON cell**. Эта добавка активирует или "включает" собственную теломеразу человека и с помощью гена hTERT восстанавливает экспрессию генов. Одновременно с этим происходит стимулирование активности онкосупрессоров p53, p16 и ARF, и создаются условия (модификационное действие) для конститутивной сверхэкспрессии обратной транскриптазы, являющейся одной из частей теломеразы. У человека, особенно в более старшем возрасте, такая реактивация приводит к увеличению длины теломер и снижению динамики их сокращения, к замедлению различных показателей старения и к общему улучшению клеточного "здоровья". Такой путь активации не просто элегантен, он без избыточных онкологических рисков.

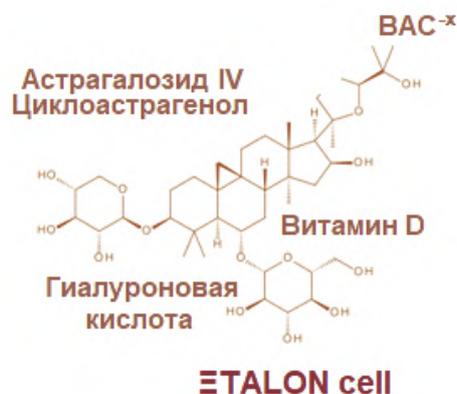
ETALON cell - включает эпигенетический процесс адаптивных возможностей для удлинения теломеров (Epigenetic, Talomer, Adaptive

capabilities for Lengthening, insertiON - Ξ TALON). Технологию модификации РНК обратной теломеразной транскрипции, повышающей активность теломеразы для удлинения теломеров (следовательно снижения динамики их сокращения), назвали "генетические программы реконструкции" а их действие - "клеточным перепрограммированием". Однако перепрограммирование может осуществляться и другими способами - например, введением особых клеточных структурных компонентов (серия добавок EPI, или G-TON, а так же низкомолекулярных, нелинейных, биологически высоко активных компонентов - BAC^x). Совмещением таких воздействий создаются синергетические условия для максимального воздействия и достижения максимально возможного результата. Полученные в итоге "запрограммированные" клетки ведут себя аналогично клеткам "молодого" организма и делятся не только во много раз интенсивнее, но и имеют меньше генетических сбоев.

Добавка Ξ TALON cell состоит из нескольких связанных между собой в определенной пропорции комплексов веществ и активных компонентов BAC:

- Комплекса астрагалозида, гиалуроновой кислоты, циклоастренола, соединения кремния и фосфора, соединения витаминов (А, С и Е), изорамнетина, кверцетина, кемпферола, гиперозида и селена
- Комплекса 25 свободных и 16 связанных аминокислот, кофейной и феруловой кислот, 1-октадецина, 1-доказена, гептакозана, гексакозанолола, с присутствием золота, платины и металлов
- Оба комплекса растворяются в масляном растворе холекальциферола, содержащем 20000 IU/g D3

Оболочка и наполнители содержат модифицированный кукурузный крахмал, растительную целлюлозу и глицерин, а так же очищенную воду. Однако надо принимать во внимание, что максимальную молекулярную массу добавки Ξ TALON cell составляют витамин D, активный астрагалозид (BAC⁻¹⁴) и циклоастренол (BAC⁻¹⁶) а так же гиалуроновая кислота.

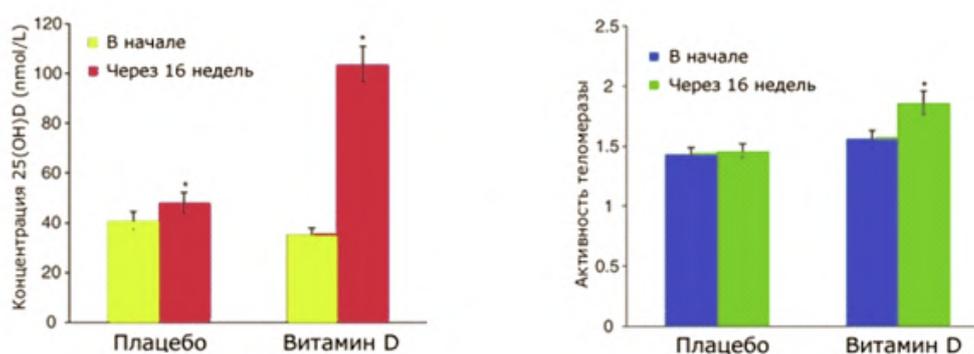


ETALON cell не содержит: искусственных ароматизаторов или подсластителей, сахар, крахмал, молоко, лактозу, сою, яйца или яичные ингредиенты, пшеницу, другие глутаматы, дрожжи, стеарат магния и консерванты. Может употребляться при всех видах диет или ограничениях в питании.

Применение добавки позволяет дополнительно активировать белки, участвующие в процессе "посадки" теломеразы на теломеру в определенный момент клеточного цикла, и стимулировать белки, регулирующие активность фермента.

Витамин D и теломераза

Ученые применили двойное слепое рандомизированное исследование с использованием плацебо с замером уровня активности теломеразы до начала эксперимента и через 4 месяца. Все 16 недель участники эксперимента в одной группе употребляли по одной таблетке плацебо, либо 2000 IU витамина D - в другой группе.



В результате, как видно на графиках слева, уровень серум 25 витамина D вырос с 35 в начале до 103 в конце эксперимента. Активность теломеразы в группе принимающей реальный препарат витамина D, увеличилась на 19,2% [Zhu, H., Guo, D., Li, K., Pedersen-White, J., Stallmann-Jorgensen, I. S., Huang, Y., Parikh, S., Liu, K., & Dong, Y. (2012). Increased telomerase activity and vitamin D supplementation in overweight African Americans. *International Journal of Obesity*, 36(6), 805-809]

Безопасность и точность ("адресность") доставки

Для того, что бы биологическое воздействие вводимых веществ было максимальным необходима точная доставка. То есть, необходимо иметь системную доставку на нужный "адрес", к правильным клеткам. В некоторые клетки доставка происходит довольно таки быстро, а к некоторым, необходимо больше времени. Но есть места куда доставка ограничена - например, гемато-энцефалический барьер мозга сильно ограничивает возможности доставки.

Производство бессмертных клеток в организме идет постоянно. Это стволовые клетки, которые нужны для производства постоянно генерируемых тканей организма (например, эпителий). Кроме них, на аналогичный бессмертный цикл запрограммированы и раковые клетки. Если совсем отключить ограничитель теломеразы (счетчик) в клетках организма, то все клетки будут жить вечно, а организм превратится в одну сплошную раковую опухоль. Это может быть очень опасно. Поэтому счетчик нужно лишь чуть-чуть "подкручивать".

В Интернете представлено много рекламы пищевых добавок, стимулирующих выработку теломеразы. Их производители уверяют, что это возможно. Что ж, теломеры и теломераза действительно обладают удивительными свойствами, которые позволяют нам избежать чудовищных болезней и дольше чувствовать себя молодыми. Но они не являются чудесным эликсиром бессмертия. Они не помогут преодолеть видовой предел продолжительности жизни. Мало того, если вы попытаетесь "продлить" свою жизнь, долговременно, без определенных перерывов, искусственно увеличивая запасы теломеразы в организме, то лишь поставите себя под угрозу. Как уже и говорилось беда в том, что у постоянно действующей теломеразы есть и темная сторона. Если ее окажется слишком много и в неудачное время, то теломераза может приобрести обличье рака! А дальше начинает стимулировать неконтролируемый рост клеток. Нет никакого смысла в том, чтобы преждевременно закармливать клетки искусственной теломеразой, которая может спровоцировать их превращение в злокачественные. Иначе, в зависимости от индивидуальной предрасположенности, возрастает риск возникновения, например, опухоли мозга, меланомы или рака легких. Наверно именно поэтому наши клетки умеют держать теломеразу под "строгим контролем". Так что больше - в данном случае далеко не лучшее решение!

Добавка ETALON cell и схемы его приема разработаны с учетом принятия во внимание пугающей информации о рисках развития рака. ETALON cell стимулирует активность теломеразы мягкими способами, да и уровень фермента повышается лишь в безопасных пределах (учитывается так называемый счетчик теломеразы). Так, что не стоит переживать. При приеме ETALON cell вероятность заболеть раком ничуть не возрастет по сравнению с обычным риском. И даже наоборот - если следовать советам производителя ETALON cell, то онкологические риски пожилого возраста могут уменьшиться, за счет обновления клеток иммунитета.

Существуют отдельные виды рака, которые наоборот чаще всего развиваются, если теломеры становятся слишком короткими из-за недостатка теломеразы. Это, в частности, относится к лейкемии, раку кожи (за исключением меланомы) и к некоторым разновидностям рака желудочно-кишечного тракта, например к раку поджелудочной железы. Так, что после 60 лет продлевать теломеры можно и даже нужно, в том числе, и для понижения риска развития этих онкологических

заболеваний.

Применение пищевой добавки ETALON cell значительно уменьшит количество клеток с короткими теломерами. Имеющиеся данные говорят о том, что добавка, не являясь лекарственным средством, все же оказывает положительное влияние на некоторые биомаркеры, которые служат прямыми или косвенными маркерами болезней. В частности, долгосрочное применение добавки ETALON cell позволяет уменьшать количество стареющих цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+/CD28- и натуральных киллерных клеток.

Рекомендовано курсовое, дозированное применение ETALON cell - 12-18 месячное применение с перерывом на 1,5-2 года и повторением применения (очередной этап приема). Можно сказать, что в среднем людям в возрасте от 50 до 65 лет рекомендовано 1 год употреблять добавку ETALON cell и делать перерыв на 2 года (1 курс применения за 3 года), а людям после 65 лет рекомендуется постепенное или, в случае необходимости, моментальное повышение приема по времени до 1,5 лет с 1,5-годовичным перерывом.

Применение пищевой добавки ETALON cell сможет уменьшить "ощущение" возраста вплоть до нескольких десятилетий. ETALON cell конечно же не уменьшит физический возраст человека и, тем более, не сделает его физически моложе, но вот "ощущение" возраста, "качество" старения и "биологическая молодость" клеток, а следовательно и всего организма, изменится в положительную сторону (улучшение работоспособности органов и систем организма).

Конечно же существует большой набор различных, порой даже не связанных между собой, клеточных механизмов, которые приводят к старению, но вот динамику этих процессов в конечном итоге контролируют теломеры.

Современный активатор теломеразы ETALON cell состоит из тщательно очищенного, специально приготовленного экстракта корня астрагала (технология экстракции) в гелевых пилюлях. Да сушеный корень астрагала продается в китайских магазинах и входит в состав чаев, а его экстракты можно купить самостоятельно в аптеках, где продаются растительные пищевые добавки. Но надо помнить, что они не являются надежными источниками правильных молекул астрагалозидов, которые активируют теломеразу. В подтверждении этого надо констатировать, что в анализах купленных астрагаловых чаев и дешевых экстрактов обнаружили лишь следовые количества необходимых веществ. Это не позволяет говорить о терапевтической ценности.

Сейчас появляется все больше доказательств того, что активация теломеразы приносит значительную клиническую пользу в комплексе с терапией, используемой при лечении возрастных заболеваний.

За последние 25 лет в теломерной Anti-ageing области образовалось два направления:

- **Фундаментально-научное.** Фундаментальная наука получила намного большее признание (в том числе даже Нобелевскую премию), но, несмотря на все достижения, она практически никак не повлияла на жизнь обычных людей. Фундаментальная наука началась с наблюдения, что старение клеток связано с изменением длины теломер. Ограниченная часть теломерной теории старения получила признание примерно лет через 20 после того, как теория была сформулирована.
- **Клиническое.** Anti-ageing терапия и лечение болезней лишь получают признание. Они основаны на более широком взгляде на теломерную теорию старения и эпигенетику, микробиологию клеток и межклеточную коммуникацию. Так, что теломеры влияют на процессы клеточного старения, а оно в свою очередь на динамику клеточного деления и старения организма в целом. Клинический прогресс сдерживала неспособность понять и принять новые идеи, но в последние несколько лет мы снова начали двигаться вперед. И ученые, и широкая публика начинают все лучше разбираться в этом вопросе, а мы начинаем работать над грандиозным прорывом в медицине.

Подведем итог:

- В результате лабораторных исследований митотического деления соматических клеток было показано, что сокращение теломер относится к числу основных механизмов, вызывающих ограничение клеточного деления и связанное с этим ускорение дегенеративных процессов, в том числе и клеточного органосистемного старения.
- Показано, что длина теломеров (короткие теломеры) влияет на развитие таких болезней и патологий как: бронхиальная астма, атопический дерматит и псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, раннее старение и дисфункция всей иммунной системы, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, инфаркт миокарда, остеопороз, сахарный диабет 1 и 2 типа, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция, цирроз, метаболический синдром и многие другие.
- С возрастом у людей происходит не только быстрое укорочение теломер, но и уменьшается количество циклов деления клеток. Так, что теломеры, могут считаться маркером общего биологического старения, которое может отличаться от календарного.
- Клетки с укороченными теломерами могут оставаться стабильными, если система поддержки теломеров работает нормально. Эта система включает в себя производство или

стимуляцию производства и действия теломеразы, которая защищает теломеры. А снижение роста продукции теломеразы является, вероятно, более ранним маркером возможных заболеваний и последствий, указанных выше.

- Значимые изменения в теломерах могут происходить на протяжении года, однако активность теломеразы может существенно повыситься даже за 3-4 месяца.
- Наш образ жизни может заставить теломеры ускорить процесс старения клеток или, наоборот, притормозить его. Эмоциональная реакция на проблемы, наличие стресса в том числе в детские годы, степень доверия между нами и окружающими - эти и многие другие факторы влияют на теломеры и способны предотвратить преждевременное старение на клеточном уровне.
- Еще один из секретов долгой и здоровой жизни заключается в том, чтобы активно стимулировать обновление клеток.
- В результате долгосрочного приема пищевой добавки ЭТАLON cell было выявлено увеличение активности теломеразы. При сравнении результатов анализов крови было доказано, что применение ЭТАLON cell способно удлинять длину уже сокращенных теломер, тем самым замедляя "старение" клетки.
- Таким образом в восприятии современного человека старение стало динамическим процессом. Динамичность процесса предполагает возможное его замедление или ускорение. Так, что наше старение вовсе не обязано быть направленно к болезням и постепенному угасанию. Да, несомненно фактом является то, что все мы непременно состаримся, но вот, как это именно произойдет, во многом зависит от "здоровья" наших клеток.
- Заботясь о теломерах, и максимальном клеточном делении, вы увеличите свои шансы не столько на продление жизни, сколько на улучшение ее качества. Это значит, что можно будет прожить ее "конечную фазу" максимально полноценно. Так, что можете начать процесс обновления ваших клеток и теломер прямо сейчас.

Эпигенетика, микробиология клеток и межклеточной коммуникации

Уникальность линейки пищевых добавок EPI-(код) состоит в синергетичности и силе их действия на организм, посредством рецептурной подготовки базовых природных компонентов собранных или выращенных в чистых зонах (местах). В результате соблюдения определенных условий сбора, подготовки и сушки, а так же технологии приготовления, которая отличается от стандартных промышленных

технологий, готовый продукт имеет возможность воздействия на микромолекулярном, эпигенетическом уровне. От этого и исходит название линейки EPI. "Кодом" - является т.н. возможная точка приложения/применения.

Возможные точки приложения для серии добавок EPI

Название	Индикация
EPI T	Нормализация работы ЖКТ, оптимализация метаболизма жиров, следовательно и возможна редукция веса, частичная детоксикация тонкого кишечника и 12-перстной кишки, нормализация работы печени (ответ на пищевую нагрузку).
EPI P	Поддержка и помощь нормальному функционированию суставов, обновление костной и хрящевой ткани, оптимализация работы простаты, почек и мочевыделительной системы.
EPI D	Регулировка метаболизма, регулировка и поддержка моторики энзимов, и как следствие помощь в удалении шлаков в том числе и из клеток, поддержка работы опорно-двигательной системы, помощь при инконтиненции.
EPI I	Поддержка природных механизмов защиты тела (стимуляция иммунной системы), антиоксидант, улучшение кровообращения в капиллярах и микрососудистой части кровеносной системы.
EPI N	Уравновешивание нервной системы, спокойствие и релаксация, оптимализация работы системы дыхания.
EPI S	Нормализация работы сердца и всей системы кровообращения, нормализация кровяного давления и уровня холестерина в крови.

Пищевые добавки на основе смесей **EPI** являются высокоактивными, во много раз потенцированными нутриентами (очень высокая биологическая активность на всех уровнях воздействия).

Инъекционный многопрофильный иммуномодулятор G-TON

Инъекционный препарат G-TON - это комплекс биоактивных, негормональных, низкомолекулярных органических соединений, полученных из эмбриональной ткани, который содержит гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. Высокая и точно направленная фармакологическая активность препарата определяется содержанием в нем низкомолекулярных определенно подобранных пептидов, которые совместно с другими элементами комплекса и заранее внесенными клеточными EPI-кодами (клеточными структурами), активизируют природные, эволюционно сформированные, контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение патологических изменений.

Комплекс модулирует иммунную систему на ускорение восстановления поврежденных и уничтожение формирующихся аномальных клеток и тканей. Основной иммуномодулирующий эффект препарата проявляется прежде всего через действие на вновь зарождающиеся НК-клетки организма а так же макрофагальное звено, ответственное за репарацию

поврежденных клеток и восстановление функциональной активности органов и тканей. Терапевтическое иммуно-модулирующее действие проявляется через N- и T-киллеры, ответственные за уничтожение поврежденных клеток, неспособных к регенерации, или аномальных клеток и тканей (мутантных, злокачественных, клеток-вирусоносителей и пр.).

Одновременно с этим G-TON обладает и иммуно-стабилизирующим действием. При уже имеющихся нарушениях иммунного статуса он активизирует T-лимфоциты, Th1-хелперы и T-киллеры, одновременно ингибируя активность Th2-хелперов и B-лимфоцитов. Это важно для восстановления баланса между клеточным и гуморальным иммунитетом, особенно при онкозаболеваниях, или для подавления аутоиммунных процессов. В зависимости от иммунного статуса организма G-TON корректирует активность и некоторых других факторов гуморального и клеточного иммунитета. Например он индуцирует синтез α -, β - и γ -интерферонов и фактор некроза опухолей, потенцирует действие экзогенных препаратов интерферона и одновременно снижает их токсические побочные эффекты. Иммуномодулирующий эффект начинает развиваться на 20-25-й день от начала приема G-TON.

Поскольку тело будет восстанавливать клетки и ткани, ему понадобится больше энергии, чем обычно. Поэтому в начале терапии можно будет чувствовать определенную усталость, потому что организм сосредоточит силы на лечении и восстановлении.

G-TON имеет инъекционную форму и вводится ежедневно в/м (внутримышечно) и/или в/в (внутривенно) - от 2 до 6 мл. за день (дневная доза регламентирована согласно индивидуальной терапевтической схемы).

Терапевтическое применение G-TON составляют от 50 до 180 инъекций. Профилактическая или поддерживающее применение - от 20 до 80 инъекций.

Препарат принимается курсами. Срок применения регулируется или зависит от назначенной терапевтической схемы и колеблется от 20 дней до 8 месяцев. А весь процесс восстановления займет от полугода до нескольких лет. Конечный результат зависит от того, насколько сильно организм был поврежден изначально.

Линейка G-TON individual, "омолаживающая" клетки, имеет несколько форм и органо-системных воздействий (омоложение отдельно взятых органов или выбранных систем организма, или восстановление отдельных клеточных тканей). Инъекции G-TON individual позволяют восстанавливать и омолаживать сердечно-сосудистую, иммунную и дыхательную системы, а так же органы ЖКТ - печень, поджелудочную железу, кишечник.

В препарате используется эмбриональная ткань, комплекс специально выделенных гликопептидов, нуклеиновых соединений, остатков аминокислотных цепочек, природные биологически активные, не протеиновые микроэлементы. В комплекс можно ввести элементы т.н. EPI-кодирования которые способны "напрограммировать" активность индивидуальных резервов стволовых клеток пациента а также

активность T-limfocit, Th1-helper и T-killer одновременно ингибируя активность Th2-helper. Это искусственно создаст условия для установления сбалансированности работы выбранных органов и систем в организме, восстановит правильное функционирование клеток в этих органах. Так же в комплексе можно включать α -, β - и γ -интерфероны, активаторы некроза опухоли, интерлейкины IL-2, IL-10, IL-12, цитотоксические ингибиторы, абсорбенты тяжелых металлов, токсических, радиоактивных и полисинтетических веществ (CD 56⁺, CD8⁺, CD3⁺, CD 16⁺).

ВНИМАНИЕ! Линейки G-TON и G-TON individual не имеет каких-либо ограничений применения при совмещении с другими видами терапии или препаратами.

G-TON и когнитивные изменения или изменения нервной системы, дисфункция клеток мозга или проблемы мозговой активности

Как известно нервнэ клетки не восстанавливаются. Это правдивое утверждение все же является беспорным не полностью. Частичное восстановление, обновление или "омоложение" все же возможно. Этого можно добиться применяя (правда достаточно долговременно и практически без прерывно) совершенно другой препарат, но тоже из серии G-TON - ***G-TON n-komplex (нейро-комплекс)***.

В отличии от инъекционной линейки G-TON - G-TON n-komplex изготавливается в питьевой форме. Так как многолетний, постоянный прием инъекционного препарата достаточно затруднителен, была разработана пироральная форма нейро-комплекса G-TON. Однако надо помнить, что при пироральном приеме теряется от 22 до 35% воздействия припарата и это надо учитывать как в дозировках так и в продолжительности времени применения.

G-TON n-komplex

- Стимулирует биосинтез структурных фосфолипидов в мембране нейронов, улучшает функционирование ионообменных насосов и нейрорецепторов, обладает противоотечными свойствами, благодаря чему уменьшает отек головного мозга.
- Подавляет деятельность некоторых фосфолипаз (препятствует остаточному возникновению свободных радикалов), предупреждает повреждение мембранных систем и уменьшает объем поврежденной ткани а так же последующую преждевременную гибель клеток, улучшает передачу возбуждения посредством ацетилхолина (служит нейротрансмиттером как в пре-, так и в пост-ганглионарных синапсах парасимпатической системы, в нервно-мышечных синапсах (соматическая нервная система), а также в некоторых участках ЦНС - холинергические связи).
- Оказывает профилактическое и нейропротекторное действие при очаговых инсультах мозга. Способствует быстрой функциональной реабилитации пациентов при острых нарушениях

мозгового кровообращения, уменьшая ишемическое повреждение тканей мозга (подтверждается результатами рентгенологических исследований).

- При ЧМТ (черепно-мозговых травмах) препарат сокращает продолжительность восстановительного периода и уменьшает интенсивность посттравматического синдрома. Одновременно способствует повышению уровня мозговой деятельности, снижает уровень амнезии, улучшает состояние при когнитивных, сенситивных и моторных расстройствах, ишемии мозга. После применения препарата зафиксировано значительное повышение уровня холина в плазме крови.

Были проведены специальные лабораторные исследования с последующим выделением специальных веществ (капсул-носителей), практическое применение которых показало возможность того, что биодоступность при пероральном введении достаточно высокая, но определенное количество примененной дозы, как писалось выше, не усваивается, т.е. теряется в метаболическом процессе.. Достигая тканей мозга компоненты G-TON n-комплекс активно встраиваются в мембраны клеток, цитоплазму и митохондрии, активируя деятельность фосфолипидов.

Показания:

- Любые острые и хронические фазы нарушений мозгового кровообращения;
- Лечение осложнений и последствий нарушений мозгового кровообращения;
- Инсульты (ишемический и геморрагический);
- Черепно-мозговая травма и ее последствия;
- Неврологические нарушения (когнитивные, сенситивные, моторные), вызванные церебральной патологией дегенеративного и сосудистого происхождения;
- Когнитивные и двигательные расстройства (стимуляция сенсорных, языковых/разговорных и двигательных функции);
- Восстановление поврежденных нейро-связей (биологически активные компоненты препарата стимулируют процесс прорастания аксонов, тем самым происходит заметное увеличение дендритных ветвей и их плотность).

G-TON n-комплекс так же может:

- Стимулировать и увеличивать работоспособность неповрежденной области мозга, что поможет поддержать восстановление поврежденных областей (укрепляет клетки головного мозга, повышая их способность принимать на себя часть деятельности поврежденных нейронов);
- Стимулировать нейромедиаторы, такие как адреналин, ацетилхолин и допамин;
- Корректировать неврологические поведенческие реакции, уровни

- сознания, движения глаз, видение;
- Устраняет лицевой паралич и сопутствующие при нем патологии.

Применение G-TON n-комплекс совместно с добавками ETALON cell, EPI N и EPI S продемонстрировали следующие преимущества:

- 29-ти-процентное увеличение вероятности восстановления повседневной активности;
- 42-х-процентное увеличение вероятности восстановления функциональной способности и исполнительной функции;
- 37-ми-процентное улучшение внимания;
- Значительное улучшение временной ориентации;
- До 65% улучшение речи;
- Незаменим как основная, или дополнительная терапия, при лечении серьезных заболеваний ЦНС, для стимуляции передачи нервного возбуждения в ЦНС, вегетативных узлах, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов, когда другие варианты лечения ограничены в воздействии или неоптимальны;
- Препараты комплекса стабилизируют липидные плоты, которые "несут" глутамат белков транспортеров, увеличивая удаление эксайтотоксичного глутамата нейротрансмиттера из синаптических щелей.

ВНИМАНИЕ: нельзя употреблять G-TON n-комплекс одновременно с лекарствами, в составе которых есть меклофеноскат!

Никаких серьезных побочных реакций у людей, принимающих данный комплекс, не было. Тем не менее, в некоторых случаях при приеме повышенных доз, может возникнуть дискомфорт в животе, который исчезает после уменьшения дозировки. Так же не следует принимать **G-TON n-комплекс**, беременным или кормящим грудью женщинам, без предварительной консультации с врачом.

Клетки нервной системы и действие на них добавкой DELLIN

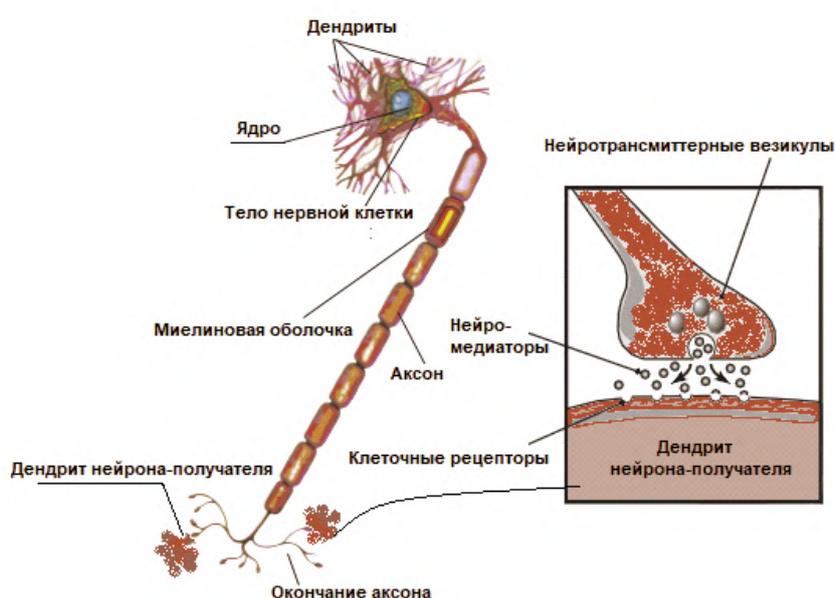
Клетки нервной системы составляют нервную ткань и являются очень важным компонентом для нормальной жизнедеятельности организма. Клетки нервной системы контролируют, координируют и регулируют согласованную работу всех систем органов, осуществляют координацию поддержки постоянства состава внутренней среды организма (именно благодаря этой координации организм человека функционирует как единое целое), а так же при их участии осуществляется связь организма с внешней средой и регулируются различные ответные реакции. Клетки нервной системы делятся на нейроны и мелкие клетки-спутники - глиальные клетки.

Нейрон - это основная структурная и функциональная единица нервной системы. Его основным свойством является возбудимость и

проводимость. Нейроны обеспечивают основные функции нервной системы: передачу, переработку нервных импульсов и хранение информации. Нервные импульсы имеют электрическую природу и распространяются по отросткам нейронов. Клетки-спутники выполняют питательную, опорную и защитную функции, способствуя росту и развитию нервных клеток.

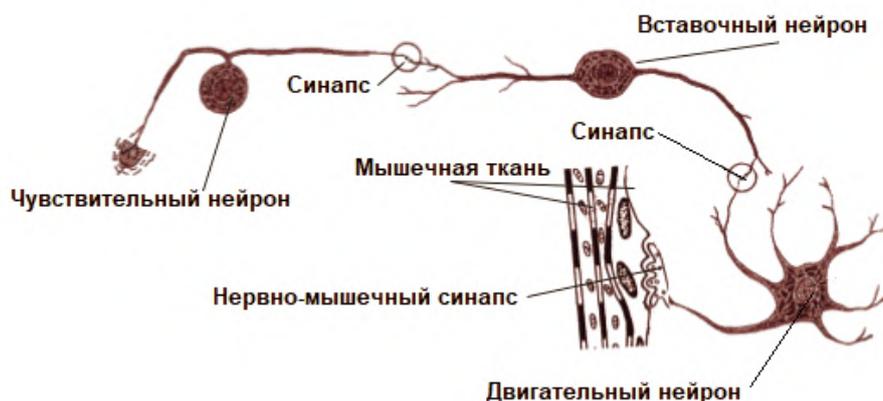
Нейрон состоит из тела и коротких, сильно ветвящихся отростков - дендритов.

По дендритам нервные импульсы (сигналы) перемещаются по нервной системе и поступают к органам тела и от них. Каждая нервная клетка имеет один длинный отросток - аксон, по которому импульсы направляются от тела клетки. Длина аксона может достигать нескольких десятков сантиметров.



В зависимости от выполняемой функции выделяют следующие типы нейронов:

- Чувствительные нейроны - передают сигналы от органов чувств в ЦНС (спинной и головной мозг). Тела таких нейронов располагаются вне ЦНС, в нервных узлах (ганглиях). Нервный узел представляет собой скопление тел нервных клеток за пределами центральной нервной системы.
- Двигательные нейроны - передают импульсы от ЦНС (спинного и головного мозга) к мышцам и внутренним органам.
- Вставочные нейроны - осуществляют связь между чувствительными и двигательными нейронами. Такая связь обеспечивается через синаптические контакты в спинном и головном мозге. Вставочные нейроны лежат в пределах ЦНС (т. е. тела и отростки этих нейронов не выходят за пределы спинного и головного мозга).



Объединяясь в пучки, аксоны и образуют нервы и их сплетения, а так же нервную ткань. Например, мозг - это приблизительно полтора килограмма ткани, которая содержит порядка 1,1 триллиона клеток, в том числе около 100 миллиардов нейронов. Каждый нейрон образует от 5 до более 100 тысяч соединений с другими нейронами - так называемых синапсов!

Нейроны соединяются друг с другом через аксоны - аксон одного нейрона присоединяется к телу, дендритам или аксону другого нейрона. Аксоны покрыты миелиновой оболочкой - электроизолирующая оболочка, покрывающая аксоны многих нейронов. А место контакта одного нейрона с другим является синапсом.

Так что синапс - это пространство между соседними клетками, в котором осуществляется химическая, электрическая или смешанная передача нервного импульса от одного нейрона к другому.

Электрические синапсы считаются наиболее простыми и несущими линейную информацию. Они позволяют клеткам непосредственно влиять друг на друга без участия посредников или специальных механизмов. Передача сигнала происходит просто через синаптическую щель (щелевой контакт). В этой зоне белковые молекулы образуют специальные цилиндры, пересекающие межклеточное пространство и позволяющие сигналу переходить от клетки к клетке. Передача сигнала осуществляется очень быстро, но только в одном направлении. Эти сигналы эффективны для согласования однозначных действий эффекторных органов и высокоскоростной работы нервной сети, которая начинает функционировать, как одна "гигантская" клетка.

Химические синапсы имеют намного более сложную природу. Они проигрывают электрическим синапсам в скорости, но выигрывают в информационном содержании. При прохождении через химический синапс сигнал, как правило, изменяется. Это свойство заложено в самом устройстве синапса. Часть синапса, принадлежащая передающей клетке, выглядит, как луковичное вздутие мембраны. Оно может находиться в любом месте клетки. Однако, чаще всего химические синапсы образуются между окончаниями волокон. В синапс передающей клетки поступают секреторные гранулы, транспортирующиеся из тела клетки. Синаптические пузырьки, в которых происходит депонирование

нейромедиаторов, поступают путем быстрого аксонного транспорта, осуществление которого реализуется с помощью работы белково-тубулярного аппарата с использованием энергии АТФ, вырабатываемой в митохондриях. Секреторные гранулы собираются в концевой части луковичного расширения и скапливаются у пресинаптической мембраны.

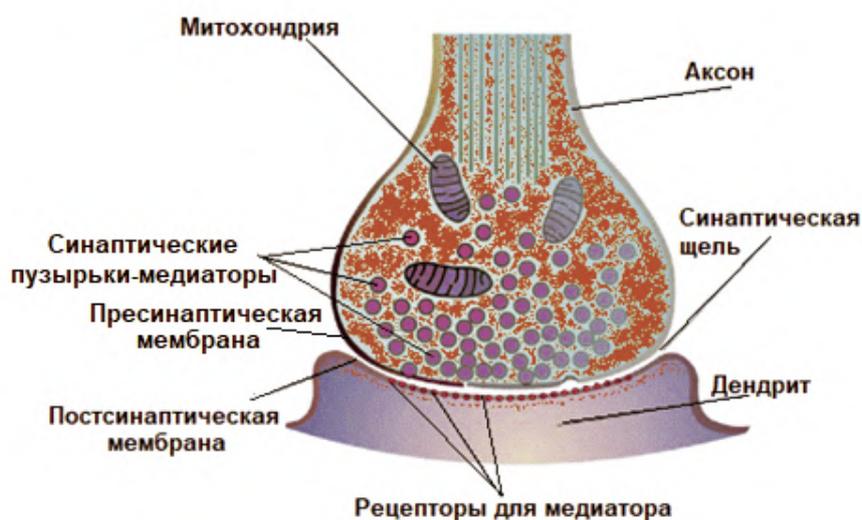
Следует отметить, что для нервной системы человека электрическая и смешанная передача сигнала менее характерна, чем химическая.

Синапсы составляют основу межклеточной коммуникации в нервной системе. Распространение возбуждения нейронов, через синапсы, связано с таким свойством нервной ткани, как проводимость.

ВНИМАНИЕ! Именно проводимость является основным маркером работоспособности клеток нервной системы.

Каждый синапс состоит из трех отделов:

- Мембраны, образованной нервным окончанием (пресинаптическая мембрана);
- Мембраны тела клетки (постсинаптическая мембрана);
- Синаптической щели между этими мембранами



В пресинаптической части синапса содержится биологически активное вещество - синаптические пузырьки-медиаторы (медиатор), которое обеспечивает передачу нервного импульса с одного нейрона на другой. Под влиянием нервного импульса медиатор выходит в синаптическую щель, действует на постсинаптическую мембрану и вызывает возбуждение в теле клетки следующего нейрона. Так через синапс передается возбуждение от одного нейрона к другому.

По действию синаптической передачи сигнала, синапсы делятся на возбуждающие и тормозные. Возбуждающие способствуют возникновению возбуждения в постсинаптической клетке (в них в

результате поступления импульса происходит деполяризация мембраны, которая при нормальных условиях может вызвать потенциал действия). Тормозные, напротив, прекращают или предотвращают дальнейшее проявление действия, тем самым препятствуют распространению импульса. В последние годы установлено, что именно синаптическая передача является "слабым звеном" при развитии патологии нервной системы, и ее нарушения лежат в основе патогенеза целого ряда неврологических и психиатрических заболеваний. В частности, синаптическая патология выявляется практически при всех нейродегенеративных заболеваниях (НДЗ), причем еще до начала заметной гибели нейронов.

Физиология синаптических контактов нервных клеток

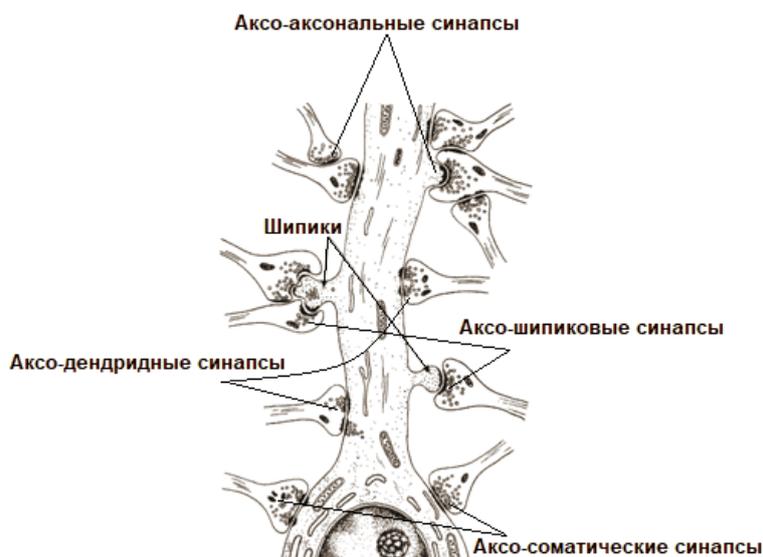
Итак, каждый нейрон способен воспринимать и передавать информацию. От тела нейрона обычно отходят одиночные аксоны, по которым нейрон передает потенциалы действия или градуальные сигналы. Кроме них, нейрон образует древовидные дендриты, которые являются основной зоной получения входящих сигналов. Однако и по дендритам нейрон может передавать сигналы другим клеткам. Как входящие, так и передаваемые нейроном сигналы проходят по специализированным участкам клеточной мембраны - синапсам. Количество синапсов существенно варьируется как у отдельных нейронов, так и у разных их видов. Снаружи от синаптической мембраны расположена синаптическая щель, изолированная от внешней среды, а за ней находится постсинаптическая мембрана воспринимающей сигнал клетки. При достижении электрической перезарядки мембраны передающей клетки, происходит освобождение содержимого мембранных пузырьков в синаптическую щель. Пузырьки сливаются с пресинаптической мембраной, а их содержимое взаимодействует с белковыми рецепторными молекулами постсинаптической мембраны воспринимающей клетки. Начинается активизация молекулы-рецептора, которая несколько миллисекунд действует, как селективный ионный канал. Далее события могут развиваться по-разному. Могут активизироваться вторичные посредники внутри воспринимающей клетки или могут просто открываться определенные ионные каналы. Самое главное, что сигнал изменяется. Он может усиливаться в десятки раз или, наоборот, затормаживаться.

Ответ клетки, воспринимающей сигнал, состоит в деполяризации или гиперполяризации участка постсинаптической мембраны. Если используемые в синапсах медиаторы вызывают деполяризацию постсинаптической мембраны, то возникает возбуждающий постсинаптический потенциал, и клетка генерирует измененный потенциал действия. При гиперполяризации (приводящей к удержанию мембранного потенциала на уровне покоя или немного увеличивающей разницу мембранных потенциалов) происходит подавление деполяризации постсинаптической мембраны. Отсутствие деполяризации мембраны по существу сходно с градуальным сигналом и тормозит передачу нервных импульсов.

При синаптической передаче огромную роль играют состояние клетки и используемые медиаторы. В синаптических пузырьках может находиться не один медиатор, а несколько. Они могут одновременно оказывать альтернативное действие на постсинаптическую мембрану. Этим достигается тончайшая модуляция информации, передаваемой от клетки к клетке. Надо отметить, что в одной клетке может одновременно сосуществовать множество модификаций синаптических каналов химической природы. Учитывая общее количество медиаторов и модуляторов, используемых в контактах, можно сказать, что на уровне передачи сигнала существует почти неисчерпаемые разнообразные возможности индивидуализации сигналов, проходящих через химический синапс нервной клетки.

Везикулы с нейромедиатором образуются в теле нейрона в результате деятельности комплекса Гольджи, транспортируются по аксону и накапливаются в пресинаптическом окончании. При возбуждении окончания происходит выброс содержимого везикул (экзоцитоз) за счет того, что мембрана пузырька слипается с пресинаптической мембраной, и он "раскрывается" в синаптическую щель. Медиатор, попав в щель, воздействует на постсинаптическую мембрану. В результате постсинаптическая клетка может возбудиться или затормозить свою активность. Именно в этом и состоит сущность процесса передачи информации от нейрона к нейрону.

Синапсы разделяют на типы в зависимости от структур, которые их образуют. Наиболее распространены аксо-дендритные и аксо-соматические синапсы. Встречаются и другие варианты, например, дендро-дендритные, сомато-дендритные, аксо-аксональные и прочие типы синапсов.



В ЦНС существуют простые и сложные синапсы. Синапс, состоящий из одного пре- и одного постсинаптического окончания, называют простым. И соответственно синапс с большим количеством окончаний

называется сложным синапсом. В этом случае можно наблюдать, как пресинаптическое окончание аксона образует "розетку" мембранных выростов и контактирует с дендритами или телами сразу нескольких нейронов. Иная картина наблюдается при формировании так называемых дендритных шипиков (это когда имеется одна, образованная характерным выростом дендрита, постсинаптическая часть, а пресинаптических окончаний существует несколько). Еще более сложную структуру имеют компактные скопления нервных отростков разных клеток, формирующие большое количество взаимных синапсов - синаптические гломерулы. Обычно такие гломерулы окружены оболочкой из глиальных клеток.



Взаимодействие эффектов рядом расположенных синапсов - это один из важнейших элементов обработки информации в ЦНС, а существование сложных синапсов, особенно синаптических гломерул, позволяет осуществлять этот процесс особенно эффективно.

Наибольшее количество сложных синапсов расположено именно в тех зонах мозга, где происходит максимально сложная обработка сигналов - в коре больших полушарий, коре мозжечка и таламусе.

Отдельные нейроны, соединяясь посредством синаптических контактов, образуют нервные цепи и сети, состоящие из трех основных элементов:

- Входных волокон.
- Релейных клеток (тип Гольджи I - клетки более крупные, обычно возбуждающие, имеют длинные аксоны и дают эфферентные выходы из сети к другим структурам мозга).
- Интернейронов (тип Гольджи II - эти клетки более мелкие, чаще тормозные, имеют короткие аксоны и модулируют активность близлежащих нервных клеток).

Каждый синапс может быть образован любыми двумя из этих элементов или всеми тремя. При этом формируются нейронные контуры, способные осуществлять передачу сигналов по сложным траекториям, соединяя и/или разделяя потоки сигналов. Такие сети образуют простейшие (типовые) нейронные модули, служащие для обработки информации. Они функционируют как единое целое и могут многократно

повторяться в мозговой структуре (ядре).

Организация синаптической передачи, фазы везикулярного цикла

Синаптическое сопряжение между нейронами чрезвычайно важно, поскольку именно здесь клетки передают свои сигналы. Отдельный нейрон разряжается или возбуждается, когда приходящая к нему через множество синапсов стимуляция превышает определенный порог. Нейрон разряжается одним коротким импульсом и затем несколько тысячных долей секунды остается инактивным. Величина нервного импульса постоянна, и он не может быть вызван до тех пор, пока стимул не достигнет порогового уровня. Это т.н. закон "все или ничего". Именно поэтому нервный импульс, раз начавшись, распространяется по аксону, достигая множества его окончаний. Когда нервный импульс продвигается по аксону и достигает синаптического окончания, он стимулирует находящиеся там синаптические пузырьки. Они представляют собой маленькие шарики, в которых содержатся нейротрансмиттеры, которые при стимуляции высвобождаются. Нейротрансмиттеры проникают через синаптическую щель-зазор и захватываются молекулами воспринимающего нейрона, находящимися в его клеточной мембране. Молекулы медиатора и рецептора подходят друг к другу, как ключ к замку. На основе соотношения двух молекул по принципу "ключ-замок" изменяется проницаемость мембраны воспринимающего нейрона.

Время действия молекул медиатора очень короткое. В противном случае, если воздействие медиатора будет длиться слишком долго, точный контроль станет невозможным. Кратковременность действия достигается одним из двух путей:

- Некоторые медиаторы почти мгновенно удаляются из синапса посредством обратного захвата - процесс, при котором медиатор снова поглощается синаптическими окончаниями, откуда он был выпущен. Обратный захват прекращает действие медиатора и избавляет окончания аксона от необходимости дополнительно производить это вещество.
- Действие других медиаторов прекращается благодаря деградации - процесс, при котором ферменты, содержащиеся в мембране воспринимающего нейрона, инактивируют медиатор, химически разрушая его.

Выделение нейромедиатора в синаптическую щель осуществляется благодаря активному взаимодействию пузырьков с пресинаптической мембраной в рамках так называемого везикулярного цикла.

Синаптическая передача представляет собой сложный многоэтапный процесс, направленный на передачу информации между нейронами, в реализации которой участвует большое количество элементов клетки. Ключевую роль в выделении нейротрансмиттеров в пределах химических синапсов принадлежит реализации везикулярного цикла. При этом точные механизмы взаимодействия различных компонентов синаптических структур малоисследованны. Более детальное изучение

их функциональной роли позволит установить тонкие молекулярные основы распространения сигналов в центральной нервной системе (ЦНС) и поможет в решении проблемы когнитивных нарушений.

Синаптическая дисфункция при церебральной патологии

В настоящее время посттравматические и ишемические изменения рассматриваются в рамках полисинаптической недостаточности. Именно она формирует и регулирует влияние первичных и вторичных факторов на интегративную функцию головного мозга.

Нарушение работы синаптического аппарата при нейро-дегенеративных заболеваниях (НДЗ) возможно на трех уровнях:

- На уровне пресинаптического звена;
- На уровне синаптической щели;
- На уровне постсинаптического звена.

Патология передачи информации на каждом из перечисленных уровней может зависеть от поражения различных структур.

Необходимо понимать, что зачастую невозможно выделить какой-либо один ведущий фактор, играющий основную роль в нарушении синаптического взаимодействия в данном конкретном случае. Часто имеется определенная совокупность патогенетических механизмов развития дефицита синаптической передачи (нарушения сигнальной функции), взаимодополняющих и влияющих друг на друга. Такие нарушения и/или изменения на пресинаптическом уровне могут быть связаны с недостаточностью выработки нейромедиатора, нарушением его депонирования в везикулах, а также расстройством выделения медиатора в синаптическую щель. Недостаточность синтеза медиатора определяется несколькими факторами. Среди них наиболее значимыми являются следующие:

- ***Низкое количество химических веществ, предшественников нейромедиатора.*** Недостаточное количество предшественников медиатора возникает при патологии аксонного транспорта, а также нарушениях в цепи реакций синтеза молекул. Воздействие процессов, приводящих к нарушению структурной целостности аксона, а также понижающих его энергообеспеченность и насыщенность трофическими веществами могут привести к снижению эффективности аксонного транспорта и тем самым способствовать ухудшению синаптической передачи.
- ***Нехватка ферментов - катализаторов реакций синтеза медиатора.*** Нарушение синтеза медиаторов в окончании аксона может возникать в результате структурной патологии и возникновения катаболических процессов, наблюдающихся под влиянием как первичных, так и вторичных патогенетических факторов НДЗ. Существенную роль при этом играет

энергодифицит, развивающийся вследствие дисфункции митохондрий. Данное состояние обуславливает нарушение работы протонного насоса (H⁺-АТФазы), с помощью которого осуществляется заполнение везикул нейромедиаторами для последующего депонирования. Энергетический дефицит, возникающий вследствие дисфункции митохондрий пресинаптической терминали. Огромное значение в формировании дисфункции синаптического аппарата играет нарушение взаимодействия между белками SNARE-комплекса, среди которых важнейшее место занимают синапсин-1 и синапсин-2. Многие авторы указывают, что при нейродегенеративных заболеваниях наблюдается общее уменьшение концентрации синапсина-1, что заметно ухудшает синаптическую пластичность и отрицательно сказывается на реализации когнитивных функций. При этом установлено, что нокаут генов, кодирующих синтез синапсина-1 и синапсина-2, приводит к существенному снижению количества везикулярных пузырьков в пресинаптической терминали и уменьшению их заполнения такими нейромедиаторами как глутамат, ГАМК, дофамин и т. д. Отмечено снижение уровня синапсина в пресинаптической терминали при уменьшении количества нормального белка предшественника бета-амилоида, которое коррелирует с уровнем когнитивной дисфункции. После церебральной ишемии отмечено нарушение процессов фосфорилирования/дефосфорилирования синапсина-1. При этом уровень фосфорилированного белка падает.

- ***Неполноценное восполнение медиатора за счет нарушения обратного захвата последнего из синаптической щели.*** В данном случае возникновение изменений может быть связано с патологией взаимодействия нейромедиатора с рецептором, а также нарушением удаления активных молекул. Нарушение взаимодействия с рецептором определяется несколькими причинами. Во-первых, возможно изменение сродства нейромедиатора с постсинаптическими рецепторами. В данном варианте может наблюдаться как снижение, так и повышение аффинности. Снижение сродства возникает при воздействии антагонистов рецепторов или антирецепторных антител. Повышение аффинности связывают с активацией генетического аппарата и увеличением абсолютного количества рецепторов. Кроме того, под воздействием ряда патологических процессов возможно возникновение гиперстимуляции рецепторов. Так например избыточная стимуляция глутаматных NMDA-рецепторов наблюдается при гипоксии и ЧМТ, вследствие усиленного выброса глутамата из пресинаптической терминали. Во-вторых, нарушение взаимодействия рецепторов и нейромедиаторов наблюдается при возникновении патологических конформационных изменений в постсинаптической мембране, а также уменьшении абсолютного количества рецепторов вследствие понижения синтеза рецепторных белков в нейроне. Удаление нейромедиатора осуществляется с одной стороны за

счет реаптейка посредством работы белков-транспортеров, а с другой стороны благодаря деградации вследствие действия определенных ферментов. Нарушение этого процесса ведет к избыточному накоплению нейромедиатора в синаптической щели. В результате развивается длительная стимуляция постсинаптического нейрона, которая способна привести к его перенапряжению и, в конечном итоге, повреждению внутриклеточных структур, что становится особенно заметным в условиях таких патологических состояний как гипоксия и энергетический дефицит. В-третьих, уровень возможного возникновения блокады синаптического взаимодействия связан с поражением постсинаптического нейрона. При НДЗ на данном уровне могут наблюдаться изменения структуры мембран и ионных каналов. В целом патология мембраны может обуславливать не только развитие нарушений процессов биоэлектrogenеза, но также и приводить к гибели самой клетки. Известно, что мембраны нейронов представляют собой липидный бислой, в котором располагаются ряд структурных элементов. При нейро-дегенеративных заболеваниях наблюдается значительная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого способны воздействовать на цитоплазматические и внутриклеточные мембраны. Усиление ПОЛ может вести к избыточной деградации их фосфолипидных компонентов. Как уже говорилось, важнейшим звеном нарушения деятельности нервных клеток является развитие энергетического дефицита. Причиной возникновения недостаточности энергообеспечения является дисфункция митохондрий, которая в свою очередь может развиваться вследствие нарушения структуры их мембран под действием продуктов ПОЛ и других компонентов оксидантного стресса. Кроме того, повреждение митохондрий происходит за счет нарушения Ca^{2+} гомеостаза. В условиях патологии возникают предпосылки для резкого увеличения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , вследствие чего происходит развитие ряда Ca^{2+} -зависимых процессов, связанных в частности с активацией протеаз, эндонуклеаз, что приводит к гибели клетки.

Таким образом, развитие посттравматических и ишемических (даже если ишемия носит транзиторный характер) когнитивных нарушений определяется целым комплексом взаимодействующих друг друга факторов, способных оказывать потенцирующий эффект. При этом ключевая роль отводится патологии синаптического взаимодействия, приводящего к нарушению пластической трансформации нейронов, лежащей в основе механизмов реализации когнитивных функций. Определить уровень синаптической дисфункции практически не представляется возможным. Поэтому реабилитация межнейронной коммуникации должна быть комплексной.

Нарушения могут носить как очаговый (повреждение сегмента или доли

коры мозга и соответствующих подкорковых структур), так и распространенный характер. Комплекс восстановительных мероприятий, как медикаментозных, так и не медикаментозных (особенно если было упущено терапевтическое окно, и сформирован участок некроза), представляет собой очень длительный и не всегда успешный процесс, суть которого сводится к развитию коллатеральных межнейронных коммуникаций с прописыванием в них информации поврежденного участка.

На сегодняшний день в комплекс медикаментозной реабилитации включены:

- Средства, способные восстанавливать метаболическую функцию нейрона (восстановление поступления глюкозы и кислорода к клетке и утилизация продуктов обмена);
- Средства восстановления гомеостаза (восстановление целостности мембран);
- Восстановление функций митохондрий (энергообеспечение клетки).

Так же известен ряд веществ, применяемых в фармакологии для коррекции синаптической дисфункции при неотложных состояниях и нейро-дегенеративных заболеваниях. Чаще всего эти вещества являются либо химическими аналогами естественных медиаторов (дофамин; адреналин; кофеин и т.п.), либо веществами ферментативной природы, способными продлевать или блокировать потенциал действия в межнейронной коммуникации, за счет досрочного разрушения медиатора в синаптической щели, блокирования выхода медиатора в синаптическую щель, либо потенцирование воздействия медиатора на рецепторы постсинаптической мембраны. Однако и те, и другие работают крайне избирательно, обладая высокой селективностью к определенному виду синапсов. Такое воздействие срабатывает на уровне коррекции периферических вегетативных процессов, либо коррекции периферических двигательных процессов скелетной мускулатуры, но практически не срабатывают в коррекции центральных процессов.

Известные препараты способные произвести экзогенную коррекцию, не решают главного вопроса - восстановление естественного функционального состояния нейрона и межнейронных соединений на уровне синапсов.

Следовательно, необходимы препараты способные свободно проникать через гематоэнцефалический барьер, иметь тропность к основным структурам мозга, иметь доказанное влияние на нейрон и нейрональные структуры, тем самым обладать максимально широким терапевтическим эффектом. Одним из таких решений, может быть использование регуляторного пептида DSIP (дельта-сон-индуцирующий-пептид).

DSIP является исключительно эндогенным веществом. Молекула

филогенетически консервативная, невидоспецифична и, в силу этого, не может нести в себе антигенной информации. Однако DSIP имеет очень короткую биологическую жизнь и имеет крайнюю нестабильность в синтезированных соединениях. Проблему его стабилизации удалось решить в биологически активной добавке DELLIN, применение которой позволяет достигать длительного терапевтического воздействия, в результате которого формируется сложный, многоступенчатый, каскадный, регуляционный процесс.

DELLIN и коррекция функциональных нарушений нейронов

DELLIN - представляет собой композицию на основе синтезированного нанопептида, являющегося аналогом одного из важнейших природных эндогенных пептидов мозга DSIP (дельта-сон-индуцирующий-пептид), с естественными аминокислотными нейромедиаторами тормозного типа глицином и таурином, и с специализированным рН-буфером, антиоксидантом и ингибитором роста амилоидных фибрилл - карнозином.

Механизм действия добавки DELLIN основан на нейтрализации, токсических, ишемических, либо других повреждающих воздействиях дефицита эндогенного DSIP. Такие повреждения могут возникать при психоэмоциональном или системном перевозбуждении, а так же при травмах. Воздействие добавки DELLIN способствует стабилизации нейронов и межнейронных соединений в дельта-фазе, активирует синтез нейротрофинов (НТФ), а также значительно улучшает синаптическое проведение импульса. Добавка DELLIN способна влиять на активность митохондриальных ферментов в соответствии с индексом насыщения клетки кислородом, а также на функциональное состояние комплекса "Эндоплазматический ретикулум - Аппарат Гольджи" (в Аппарате Гольджи воспроизводятся все основные нейромедиаторы, нейротрансмиттеры, HSP-белки и ферментные компоненты антиоксидантной системы клетки). Принципиальная новизна направленного, антиоксидантного действия добавки DELLIN, в отличии от традиционных антиоксидантов, состоит не в поглощении уже образовавшихся активных форм кислорода, а в блокировании самого процесса образования свободных радикалов. Нейропротекторное действие DELLIN осуществляется путем предупреждения гипервозбуждения нейронов в процессе нормальных адаптивных реакций, предотвращая их саморазрушение по механизму ExitoCytoToxicity.

ВНИМАНИЕ! Установлено, что регулирующее действие добавки DELLIN реализуется через все известные нейромедиаторные системы.

Рассмотрим более детально воздействие добавки DELLIN на ЦНС

Воздействие повреждающего фактора. Вне зависимости от вида

повреждения (травматическое, ишемическое, дегенеративное) в популяции нейронов происходит нарушение нормального функционального состояния клеток, с запуском систем адаптации. Адаптационные возможности клетки чаще всего недостаточны для полного устранения действия патогенного агента (уменьшение или потеря резервов адаптации). Параметры гомеостаза популяции нарушаются а зона повреждения условно разделяется на:

- Область обратимых нарушений - паранекроз (она же область полутени при острых нарушениях мозгового кровообращения - ОНМК);
- Область собственно некроза (гибель клеток).

В основе срыва механизмов адаптации могут лежать:

- Развитие острого энергетического дефицита;
- Глутаматная эксайт-токсичность;
- Лактацидоз;
- Цитотоксический отек;
- Снижение белкового синтеза;
- Снижение селективной экспрессии генов.

Включение клеточных DSIP зависимых механизмов компенсации в зоне паранекроза. Экспериментальным путем доказано прямое влияние добавки DELLIN на активность ферментативных АТФ-азных митохондриальных систем, и степень проницаемости митохондриальных мембран для H^+ , лактата и Ca^{++} . Известно, что в следствии острой гипоксии развивается вторичный дефицит выработки АТФ. Для восполнения выработки АТФ митохондрии включают реакции гликолиза, в которых глюкоза расщепляется до продуктов промежуточного обмена - лактата и H^+ (накопление последних в цитоплазме значительно понижает рН клетки). **DELLIN, встраиваясь в систему адаптогенных реакций, изменяет активность фракционных ферментных взаимодействий мембран-ассоциированного и матричного NAD-зависимого малатдегидрогенного комплекса.** Вследствии чего, кинетические константы обратной малатдегидротеназной реакции во фракциях митохондрий стабилизируются на новом, промежуточном между нормой и условиями гипоксии, уровне. Тем самым сохраняя межнейронные связи в условиях ишемии, за счет перевода митохондрий в состояние гибернации (дремлющая митохондрия). Кроме того, митохондриальная мембрана остается практически в интактном состоянии, т.к. процессы умеренного гликолиза не перегружают возможности органелл. NADH является "сырьем", из которого мозг синтезирует необходимые ему нейротрансмиттеры, играет центральную роль в выработке энергии в организме, служит посредником в подавляющем большинстве реакций энергетического метаболизма, присоединяя и отдавая водород.

Включение клеточных DSIP зависимых механизмов в действие НТФ. Нейротрофин (НТФ) - это полипептидная молекула, имеющая

высокогомологичные аминокислотные последовательности, продуцируемая глиальным аппаратом (астроглией), которая помогает нейронам поддерживать свою функциональность. Нейротрофин, связываясь с рецепторами "радаров" соседних нейронов, запускает каскад химических реакций внутри клеток, которые оптимизируют их состояние. Например, это происходит, когда какая-то часть мозга находится под воздействием повреждающего фактора либо ишемии. НТФ играет роль "сторожевой молекулы", способной включить как локальные, так и системные процессы защиты в ответ на повреждающие воздействия.

НТФ регулирует физиологические изменения нейронов, ветвление дендритов, рост аксонов, управляет миграцией клеток, изменяет константы возбудимости и проводимости нервного волокна. Активирует синаптический спрутинг, обеспечивающий обратное "усиление" существующих нейрональных токов (реактивация) и образование новых полисинаптических связей, обуславливает пластичность нервной ткани и формирует механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций.

Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (НТФ), ишемия мозга может длительно не приводить к некротическим изменениям. В случае же формирования ишемического повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, вызвавшего его.

Нейротрофины являются идеальными претендентами для лечения инсульта, так как обладают нейропротекторными, репаративными и пролиферативными свойствами. В 70-х годах в экспериментальных исследованиях установлено защитное влияние фактора роста нервов (NGF) на выживаемость нейронов, состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза в условиях ишемии. Однако значительные размеры полипептидной молекулы НТФ не позволяют ей проникать через гематоэнцефалический барьер, что исключает возможность терапевтического применения НТФ.

Следующим неперенным условием для осуществления биологических функций НТФ, является их способность образовывать гомо- и гетеродимеры - димеризация.

Димеризация - это процесс образования нового вещества путем соединения двух структурных элементов (молекул, в том числе и белков) в комплекс (димер), который стабилизируется слабыми и/или ковалентными связями.

Суть влияния DSIP (добавки DELLIN) на продукцию и биологическую реализацию нейротрофинов состоит в образовании симметричных гетеро-димеров. Тем самым можно достичь:

- Организации направленного таксиса НТФ к очагу повреждения;
- Значительного увеличения силы клеточного ответа при

- взаимодействии НТФ с тирозинкиназными рецепторами нейрона;
- Продлить время воздействия на клетку (чего либо), препятствуя разрушению НТФ в рецепторном аппарате нейрона;
- Создания устойчивой связи с рецепторами астроцитов глии;
- Создание вынужденной (сверх пороговой) стимуляции рецепторов астроцитов глии, что в свою очередь повышает выработку факторов роста.

Доказано что DELLIN (DSIP) способен вступать в связь со следующими НТФ и значительно активировать или модулировать их действие:

- **BDNF** (фактор выделенный из головного мозга) - обладает широкой функциональной активностью. Вовлечен в процессы формирования синапсов, процессы дифференцировки созревания и выживания нейронов. Применение добавки DELLIN способствует защите нейронов головного мозга от ишемических атак и защищает мотонейроны от гибели, индуцируемой аксотомией.
- **NT-3** (фактор поддержки нейронной популяции) - участвует в регенерации поврежденных нейрональных структур, контролирует и стимулирует способность мозга к ограниченному нейрогенезу. Способен стимулировать наибольшее количество популяций нейронов, т.к. активирует все тирозинкиназные рецепторы. DELLIN регулирует действие NT-3.
- **GDNF** (подсемейство глиальных НТФ мозга) - рассматривается как аутокринный регулятор нервно-мышечной активности, влияет на рост аксонов и экспрессию немедленных генов пред ранней реакции (генов НГПР). При повреждении клеток различных органов и тканей, вне зависимости от причин этого повреждения, происходит очень быстрая неспецифическая активация ряда генов НГПР - таких, как c-fos, c-up, c-myc и nur77. Считается, что НГПР способны активировать клеточную пролиферацию, в том случае, если их считывание в клетках происходит на фоне достаточного количества ростовых сигналов. Таким образом, работа НГПР может рассматриваться, как подготовка к репаративным процессам при повреждении тканей. Однако продукты тех же самых НГПР могут запустить процесс запрограммированной клеточной гибели, если ростостимулирующий фон недостаточен. Например, ген c-myc является важным регулятором клеточного размножения, но при его неконтролируемой сверх активации может наступить процесс малигнизации клетки. Продукты гена c-myc образуют димеры с продуктами другого гена Max, и этим гетеродимерам приписывается центральная роль в регуляции клеточного цикла. Тем не менее, во многих клетках активация данных генов, при недостаточном уровне ростовых сигналов, запускает апоптоз. Другой пример, ген Nur77, кодирующий ядерный рецептор стероидных гормонов. Его активная экспрессия наблюдается в различных клетках при их повреждении. В

поврежденных клетках экспрессия гена Nur77 еще больше увеличивается и приводит к передаче искаженной генетической информации дальнейшему поколению клеток (или частично тот же процесс может возникнуть при клеточной коммуникации). Возникает круговая зависимость: "Активация - Повреждение - Сверх активация - Больше повреждение". Разорвать эту круговую зависимость можно применением добавки DELLIN. Ген Nur77 так же ответственен за некоторые гематологические проявления стресса, например, лимфопению и эозинопению.

- **CNTF** (подсемейство цилиарных НТФ мозга) - являются молекулярными факторами ассоциированными с повреждением ЦНС. Применение добавки DELLIN обеспечивает поврежденным нейронам трофическую поддержку и выживание после травмы. DELLIN влияет на дифференцировку глиальных клеток.

ВНИМАНИЕ! Применение добавки DELLIN позволяет получать диаметрально противоположные результаты работы одних и тех же клеточных программ, в зависимости от перmissive фона (достигается доступность срабатывания не только на разных уровнях, но и регулирование и стабилизация клеточных ответов и реакций после различных изменений или последствий, в том числе связанных с изменением как количества, так и динамики клеточного деления).

Включение системных DSIP зависимых механизмов компенсации в зоне паранекроза. Системная синаптическая регуляция DSIP реализуется по четырем основным путям:

- **Тайм эмиссия** - позволяет менять временные интервалы активации-деактивации совокупности синаптических процессов коры мозга, с целью нормализации и регулировки потока импульсов на поверхности коры и в подкорковых структурах.
- **Макро эмиссия** - это регуляция силы и частоты электрического или химического импульсов проходящего через совокупность синаптических соединений определенного участка коры.
- **Микро эмиссия** - это регуляция выработки нейромедиаторов в аппарате Гольджи в теле нейрона, регуляция базовых структур аксонного транспорта, регуляция SNARE компонентов передачи сигнала на уровне бинейронного цикла, а так же регуляция времени воздействия медиатора на постсинаптическую мембрану.
- **Транс эмиссия** - это регуляция площади распространения и направления импульса.

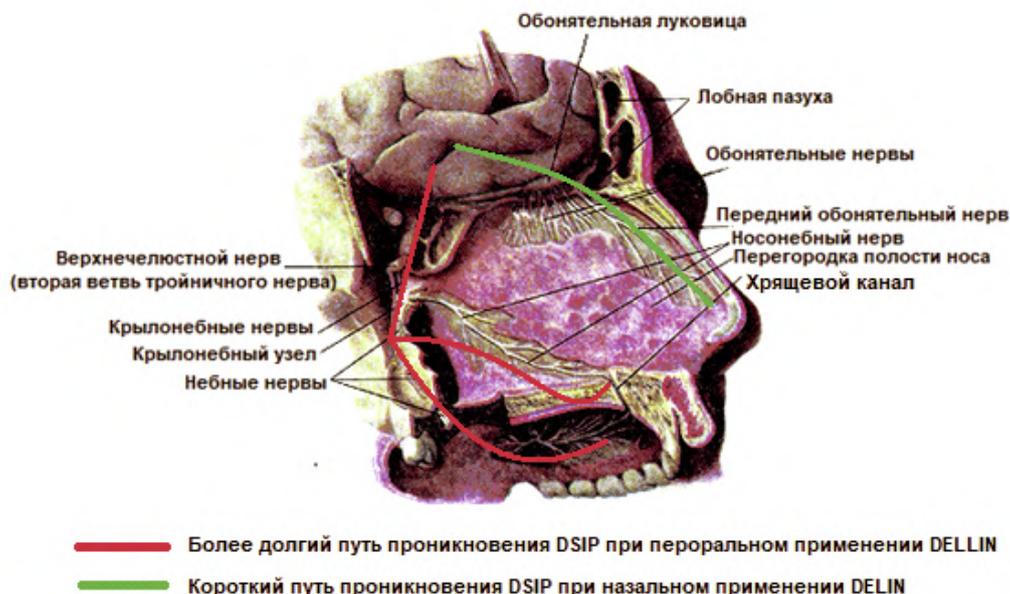
Таким образом, влияя на совокупность бинейронных циклов в разных сегментах головного мозга, на разных уровнях (кора, подкорка, белое вещество), добавка DELLIN, посредством DSIP, способна выстраивать структуры "активных коллатералей" (ответвления аксонов), которые в

свою очередь способны частично или полностью замещать нейронные комплексы, утраченные вследствие некроза, и активно восстанавливать зоны паранекроза.

Экспериментальным путем доказано, что процент восстановления утраченных функций напрямую коррелирует с моментом насыщения ткани мозга DSIP. То есть, чем ранее инициирована заместительная терапия добавкой DELLIN, тем больше дефицита межнейронной коммуникации удастся избежать. Так, если терапия добавкой DELLIN инициирована в острой фазе патологического процесса, либо в фазе ранней реабилитации, то можно рассчитывать на 80-90% устранения дефицита межнейронной коммуникации (ДМК). Если терапия рекомендована в фазе поздней реабилитации, либо при очередном обострении хронического процесса (актуально для НДЗ), то устранение ДМК будет зависеть не только от времени назначения и применения добавки DELLIN, но и от употребляемой дозы. Но так или иначе, при оптимально подобранной терапии больной может рассчитывать на 50-65% восстановление утраченных функций.

Добавка DELLIN и особенности ее использования

Добавка DELLIN - выпускается в виде ампул с лиофилизированным порошком без запаха. Она хорошо растворима в воде. В ампуле содержится 0,3 мг дельта-сон индуцирующего пептида DSIP и остальную массу составляет специально подобранная смесь глицина, турина, L-карнозина и пантела (экстракт из пантов северного оленя). Добавку DELLIN можно капать под язык, но гораздо лучше и более активно ее действие проявляется при интраназальном применении в переднюю треть носовой перегородки. Интраназальное применение рекомендовано еще и потому, что в данной области наблюдается истончение слизистой оболочки, а также располагается густая сосудистая сеть - Киссельбахово сплетение (*Locus Kesselbachii*). В этом месте венозные сосуды сопровождают артерии. Особенностью венозного оттока из полости носа является его связь с венозными сплетениями *plexus pterigoideus* и *sinus cavernosus*, посредством которых вены носа сообщаются с венами черепа. Кроме того, в этой зоне располагаются разветвления переднего обонятельного нерва. Все это позволяет добавке быстро проникнуть в "зону деятельности". Время проникновения DSIP является основополагающим фактором воздействия.



Через гемато-энцефалический барьер молекулы добавки DELLIN проходят путем облегченной диффузии. Их опосредованный транспорт осуществляется специальными молекулами-переносчиками (пермеаз-экспедиторами). Назальная технология "доставки" позволяет добавке DELLIN достигнуть таламических ядер через 1,5-2 минуты после ее введения. Непосредственный эффект развивается, в течении 3 минут и длится до 1,5 часов. Опосредованный эффект, сопряженный с включением меседжеров и нейротрансмиттеров, может длиться от 6 часов до нескольких суток.

Применение добавки DELLIN

В детской неврологии и психиатрии:

- Комплексная терапия детского церебрального паралича (ДЦП);
- Комплексная терапия синдромов Аутизма;
- Комплексная терапия эпилепсии
 - Доброкачественная детская эпилепсия с пиками на ЭЭГ в центрально-височной области
 - Детская эпилепсия с пароксизмальной активностью на ЭЭГ в затылочной области
 - Очаговые приступы эпилепсии без изменения сознания
 - Простые парциальные припадки, переходящие во вторично генерализованные припадки
 - Миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста
 - Неонатальные судороги
 - Детские эпилептические абсансы (пикнолепсия)
 - Эпилепсия с большими судорожными припадками (grandmal)

- Комплексная терапия органических поражений головного мозга;
- Черепно-мозговые травмы (ЧМТ), как в остром периоде, так и на стадии реабилитации;
- Синдром задержки нервно-психического развития ребенка (ЗНР), причем, вне зависимости от этиологии;
- Психо-речевая задержка (ПРЗ), а также речевые нарушения, связанные с функциональными изменениями центральной нервной системы (тахилалия, брадилалия, заикание);
- Активная реабилитация после операционных нейрохирургических мероприятий (иссечение кисты мозга, стентирование при гидроцефалии, удаление гематомы либо опухоли мозга и т.п.);
- Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, в детском и подростковом возрасте, состояния двигательной и сенситивной расторможенности, а также синдромы гипервозбудимости ЦНС;
- Признаки нарушения социальной адаптации, на фоне изменения среды пребывания (местность, коллектив, окружение);
- Тики;
- Фобии.

В общей неврологии и психиатрии:

- Комплексная терапия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) - по ишемическому и геморрагическому типу (как в остром периоде, так и на стадии ранней и поздней реабилитации);
- Транзиторные церебральные ишемические атаки;
- Дизэнцефальные расстройства и вегетативные кризы различной этиологии;
- Вестибуло-атактические синдромы;
- Черепно-мозговые травмы (ЧМТ), как в остром периоде, так и на стадии ранней и поздней реабилитации;
- Комплексная терапия эпилепсии
 - Локализованная эпилепсия (фокальная)
 - Симптоматическая эпилепсия
 - Эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками
 - Генерализованная идиопатическая эпилепсия
 - Эпилептические синдромы - синдром Кожевникова, припадки, связанные с употреблением алкоголя, применением лекарственных средств, гормональными изменениями, лишением сна, воздействием стрессовых факторов.
 - Неуточненные припадки эпилепсии
 - Малые припадки эпилепсии (petitmal)
 - Большие припадки эпилепсии (grandmal)
- Нейродегенеративные заболевания (НДЗ), в том числе болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз;
- Реабилитация после перенесенных энцефалитов и менинго-

- энцефалитов;
- Диабетические и токсические полинейропатии;
 - Коррекция астено-невротического синдрома, в том числе синдрома хронической усталости;
 - Терапия униполярных депрессий (резистентная депрессия, малая депрессия, атипичная депрессия, постнатальная депрессия, рекуррентная депрессия, дистимия, циклотимия, витальные депрессии без психотических расстройств);
 - Нарушения сна (нарушение засыпания и поддержания сна - бессонница, нарушения в виде повышенной сонливости - гиперсомния, нарушение цикличности сна и бодрствования - диссомния, синдром обструктивного апноэ во сне);
 - Нивелирует зависимость от длительно принимаемых снотворных препаратов;
 - Деменции (в том числе сосудистая деменция и сенильная деменция);
 - Тревожные расстройства и Фобии;
 - Коррекция психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ;
 - Реабилитация больных после перенесенных хирургических, компрессионных воздействий на мозг;
 - Реабилитация после перенесенной гипотермии тканей, либо в следствии хронической гипоксии мозга (например снижение перфузионной способности сосудов на фоне атеросклеротических изменений).

В наркологической практике:

- Купирование абстинентного синдрома и профилактика делириозных состояний;
- Профилактика первичного патологического влечения к алкоголю либо продуктам наркотического характера;
- Восстановление генетически детерминированной чувствительности опиатных рецепторов.

Дозировки добавки DELLIN по возрастным группам:

Курсы для детей до 14 лет

- **Курс для детей от 1 года до 3-х лет** - по 1 ампуле ежедневно, в первой половине дня, в течении 5-10 дней, при необходимости повторить курс после 10-15 дневной паузы;
- **Курс для детей от 3-х до 6 лет** - по 1 ампуле ежедневно, в первой половине дня, в течении 10-15 дней, при необходимости повторить курс после 10-15 дневной паузы;
- **Курс для детей от 6 до 14 лет** - по 1 ампуле ежедневно, в первой половине дня, в течении 10-20 дней (если терапия производится в остром периоде патологического процесса, в первые 5-10 дней DELLIN вводится более интенсивно - т.е.

дневная доза составляет 2 ампулы, а далее по 1 ампуле в сутки), после 15-ти дневной паузы повторить курс приема по 1 ампуле ежедневно в течении 10-15 дней.

Курсы для детей старше 14 лет и взрослых:

- **Стандартная или плановая терапия патологического процесса** - принимать по 1 ампуле от 10 до 30 дней, при необходимости курс после 10-15 дневной паузы повторить прием по 1 ампуле ежедневно в течении 10-15 дней;
- **Ранний период реабилитации острого тяжелого, хронического патологического процесса** - принимать по 2 ампулы в течении 15-20 дней и после 10-ти дневного перерыва повторить курс. Дальнейшее использование регламентируется текущим состоянием;
- **Ранний период реабилитации острого, но более легкого патологического процесса** - принимать по 2 ампулы в течении 5 дней, а затем по 1 ампуле в течении 15-20 дней и после 15 дневной паузы повторить прием по 1 ампуле ежедневно в течении 10-15 дней;
- **Комплексная терапия острого патологического процесса** - принимать по 2 ампулы 10-15 дней) и после 15 дневной паузы повторить прием по 1 ампуле ежедневно в течении 10 дней;
- **Если больному проводятся мероприятия реанимации или интенсивной терапии** возможно применение от 3х до 5-ти ампул добавки DELLIN в день, в течении 2-5 дней, а далее продолжать терапию согласно протокола **острого тяжелого, хронического патологического процесса**.

Побочные действия добавки DELLIN не были обнаружены, противопоказаний к ее применению не установлено.

Добавка DELLIN совместима с любыми лекарственными формами и способами лечения и даже способна усиливать эффект последних, а также снижать их курсовые дозы и вероятные побочные эффекты.

Практическое применение

- Вскрыть ампулу с сухим веществом;
- Мерной пипеткой (последняя прилагается) добавить в ампулу от 6 до 10 капель кипяченой воды либо физ.раствора комнатной температуры (наполнение от 60 до 100% тонкой части "носика" пипетки);
- **В случае перорального приема** - капаем под язык по 1 капле с правой и левой его части и оставляем "рассосаться" под языком в течении 15 мин. После этого процедуру повторять в той же последовательности до конца (разведенной дозы);
- **В случае назального приема** - пациента кладем на бок на ровную горизонтальную поверхность (диван, кровать, кушетка),

под голову не большую подушку или валик, либо, при применении в положении сидя, максимально склонить голову в сторону, и капаем из мерной пипетки по 1-2 капли на переднюю треть носовой перегородки, с интервалом 10-15 минут (капля всасывается со слизистой носовой перегородки в течении 10 минут, + 5 минут для восстановления рецепции слизистой).

ВНИМАНИЕ! Одна ампула должна выкапываться за один заход. Более 5-ти часовое введение добавки значительно уменьшает ее активность. После 10 часов нахождения ампулы в открытом состоянии - содержимое действующее вещество полностью разрушается.

Добавку можно капать попеременно в одном заходе или, что более рекомендуется, закапать с одной стороны в один носовой ход всю ампулу (без остатка), а на другой день провести процедуру на другой стороне.

Система BIOONO®

Все программы по омоложению, реабилитации и восстановлению, клеточные, теломерные, теломеразные активации, модуляции и модификации, эпигенетическое "программирование" и средства реализации таких воздействий входят в систему BIOONO® (биологическое обновление организма).

Более подробную и детальную информацию о возможности применения программ и средств, входящих в систему BIOONO, а так же их стоимость можно получить у представителей:

(адреса, контакты и т.п.)