

Член-кореспондент АН УРСР
В. Фролькіс,
м. Київ

МЕХАНІЗМИ СТАРІННЯ Й ПРОДОВЖЕННЯ ЖИТТЯ*

Жити довше — природне прагнення людини. Але скільки вона може прожити? Яка тривалість життя біологічного виду гомо сапієнс, до якого всі ми належимо? Що допомагає, а що заважає жити довго? Усі ці речі, звичайно, цікавлять усіх нас разом і кожного окремо. Повні, вичерпні відповіді на ці запитання наука поки дати не може, але вчені, насамперед геронтологи, продовжують свої дослідження, і багато чого поступово стає зрозумілішим.

Відомий фахівець у цій галузі, керівник експериментального відділу Інституту геронтології АМН СРСР професор Володимир Веніамінович ФРОЛЬКІС** пропонує читачам «Науки і життя» статтю про основні проблеми, пов'язані з тривалістю життя людини.

ПРОГНОЗИ

Наукова творчість, як і будь-який вид творчої діяльності, процес не тільки розумовий, але й емоційний. Розвиток науки несе в собі відбиток усіх рухів душі людської — захоплення і розчарування, спадів і підйомів, перебільшень і сумнівів. Саме цим пояснюється своєрідна ейфорія, що неминуче виникає на деяких етапах розвитку тієї чи іншої науки. Так, відкриття рентгенівського випромінювання, електрона, створення квантової теорії й теорії відносності, відкриття все нових і нових елементарних частинок тощо створили ілюзію того, що науці фізиці все доступно, що вона — на межі пізнання всіх основних законів природи, і найбільший фізик В. Гейзенберг писав у 1937 році: «Протягом кількох років ми навели порядок в електродинаміці; тепер потрібно ще кілька років на атомні ядра і з фізикою буде покінчено. Тоді ми візьмемось за біологію...»

Існує феномен ейфорії й у біології. Відкриття генетичного коду, механізмів спадковості, синтезу білка, саморегуляції живого та деякі інші революційні події визначили нове розуміння суті життєвих процесів, у тому числі й старіння. Водночас саме вони породили й часом занадто райдужні прогнози. Серед них — необґрунтоване зведен-

ня всієї суті найскладнішого біологічного процесу старіння до якоїсь однієї, нехай і важливої зміни в життєдіяльності організму; передбачення різкого збільшення найближчим часом тривалості життя людини. Так, наприкінці 60-х років американська наукова корпорація «Ренд» передбачала збільшення тривалості життя людини до 2020 року на 50 років, а інша корпорація, «Сміт і Френч», подібне зростання передбачала навіть до середини 90-х років нашого століття. Група дослідників із ФРН у 1969 році писала: «З упевненістю можна стверджувати те, що до початку наступного століття тривалість життя може бути збільшена на 50 років».

Факти ж закликають до стриманості. Середня тривалість життя давніх римлян сягала 22 років. До кінця минулого століття, тобто приблизно за 2 тисячоліття, ця цифра зросла на 20-30 років. У нашій країні середня тривалість життя збільшилася більше ніж удвічі порівняно з дореволюційними роками. У всіх цих випадках мова йде про збільшення середньої тривалості життя, і зростання її пов'язане зі зменшенням насамперед інфекційних хвороб, дитячої смертності тощо. Біологічно можлива тривалість життя людини за цей історичний період істотно не змінилася.

Більшість дослідників вважає, що тривалість життя виду гомо сапієнс, а це вік, до якого зможуть дожити більшість людей, перебуває в межах 90 років. Однак є й максимальна тривалість життя, є довгожителі — ці «генії» довголіття.

Виявляється, що й самі довгожителі, і їхні родичі відрізняються від інших людей низкою особливостей — електричною активністю головного мозку, організацією хромосом, функцією серцево-судинної системи, частотою захворювань тощо. Чи означає це те, що людина, яка не мала предків-довгожителів, не може жити довго? Звичайно, ні! Адже тільки близько 40% довгожителів мають батьків, яких відносять до тих, хто прожив довше, ніж звичайні люди. При виникненні організму, злитті батьківських і материнських статевих клітин можливі такі генетичні рекомбінації, які можуть привести до народження біологічно надійної особини, яка живе довше за звичайних людей. Окрім того, середовищні, соціальні чинники, спосіб життя можуть приводити до активації процесів антистаріння, зростання тривалості життя. Водночас не всі родичі довгожителів живуть довго. Очевид-

* Журнал «Наука і життя», № 9, 1985, стор. 60-65 і № 10, 1985, стор. 75-80 (із незначними змінами та скороченнями), переклад О. Власко.

** Прошло небагато часу в історичному вимірі й натепер дослідження академіка ФРОЛЬКІСА В.В. ми відносимо вже до класичних.

но, слід не тільки мати, а й уміти: довгожителі не тільки народжуються, але й стають.

Однак кількість довгожителів є дуже невеликою. Так, у розрахунку на один мільйон населення досягли й перевершили столітній вік у СРСР 80 осіб, у НДР*** — 39, у Франції — 28. Максимальна тривалість життя людини перебуває в межах 115-120 років (хоча в пресі повідомлялися й більш високі дані). Ці цифри й орієнтують дослідників при прогнозуванні тривалості життя всередині видових можливостей і прориві через бар'єри виду.

За прогнозом ООН за 1975 рік, середня тривалість життя до кінця століття в СРСР становитиме 73 роки, в Європі — 74,1; у Північній Америці — 72,5; у Латинській Америці — 70,6; у Східній Азії — 71,2; у Південній Азії — 61,2; в Африці — 57,4 року. За розрахунками демографів, ліквідація смертності від злоякісних новоутворень, хвороб серцево-судинної системи збільшить середню тривалість життя на 8-9 років. Але в цих умовах її стануть обмежувати інші захворювання, інші причини смертності, оскільки прогресуюче старіння неминуче призводить до невідповідності пристосувальних можливостей організму та умов його існування. Ось чому значного збільшення термінів життя можна очікувати, тільки якщо будуть створені засоби гальмування самого процесу старіння.

У цій великій глобальній проблемі є тактичне й стратегічне завдання. Тактичне — збільшення тривалості життя людини до верхньої її видової межі; стратегічне — збільшення самої видової тривалості життя. Про те, наскільки це можливо, в 1982 році висловилися провідні радянські геронтологи. Значна частина їх вважає, що до початку майбутнього століття вдасться використати в людей засоби впливу на старіння і збільшити тривалість їх життя в межах можливостей виду. Що ж стосується видової тривалості, то більше половини експертів вважають, що її взагалі не можна буде збільшити, тоді як третина фахівців стверджують, що це станеться в середині наступного століття.

Згоди, як бачимо, немає, і це правильна ознака того, що проблема не вирішена, істина ще не відкрита. Багато хто взагалі вважає, що продовження термінів життя буде можливим тільки після встановлення основних механізмів старіння. Однак і на це є чим заперечити: по-перше, історія природознавства знає безліч прикладів, коли найважливіші завдання вирішувалися задовго до розкриття сутності процесу. Медицина ось уже десятки років застосовує низку ефективних засобів лікування багатьох захворювань (серцеві глікозиди, антиаритмічні препарати, антибіотики, нейротропні засоби тощо), механізм дії яких ще тільки

*** Колишня Німецька Демократична Республіка (тепер — ФРН).

з'ясовується. По-друге, експериментальні пошуки засобів збільшення тривалості життя важливі саме для розкриття конкретних механізмів старіння. І, нарешті, головне — низка фундаментальних механізмів старіння нам вже відома, і вони — надійна основа в пошуку засобів продовження життя.

СТАРІННЯ Й ВІТАУКТ

Геронтологи завжди прагнули знайти причини, які впливають на скорочення життя, механізми старіння, розвиток вікової патології. На цьому шляху виникли сотні гіпотез, що пояснюють сутність старіння дією якого-небудь одного чинника, скажімо, порушення в тій чи іншій ланці життєзабезпечення. Однією ж із перших синтетичних теорій старіння, заснованих на дії комплексу, системи чинників, є адаптаційно-регуляторна. Адаптаційною ця теорія називається тому, що бачить основу старіння в зменшенні пристосувальних можливостей організму з віком; а регуляторною — тому що зрушення, які настають, пояснюються зміною механізмів регуляції обміну та функції.

Відповідно до адаптаційно-регуляторної теорії в еволюції разом зі старінням, процесом руйнівним, розвивається процес вітаукту (від віта — життя, ауктум — збільшувати), спрямований на стабілізацію життєздатності організму. Таке уявлення визначило тактику й стратегію вирішення цієї проблеми — сповільнювати темп старіння й максимально оптимізувати процес вітаукту, адаптаційні можливості організму.

Багато суперечок викликає думка про зв'язок старіння з генетикою. Одні геронтологи вважають, що старіння — генетично запрограмований процес, тобто подібно до ранніх етапів розвитку, починаючи від заплідненого яйця, старіння є результатом розгортання програми, закладеної в генетичному апараті. Інші дослідники зазначають, що старіння — процес не запрограмований, а ймовірнісний, результат будь-якого випадкового пошкодження живої системи в ході її життєдіяльності.

Але є й третя точка зору, що долає ці протиріччя: генетично запрограмоване НЕ старіння, а тип обміну речовин, від якого залежить кількість і дієвість чинників, стійкість до них структур організму й, отже, темп руйнування, старіння організму. Миші живуть у десятки разів менше за людину не тому, що в них раніше включається генетично запрограмований механізм загибелі, а тому що генетично запрограмовані на таку біологічну організацію, такий обмін речовин, які створюють матеріальні умови для раннього пошкодження живих систем і механізмів їх регуляції.

Старіння — процес багатоглибкий і багаточинниковий. Багатоглибкий, оскільки ушкодження розвиваються в різних частинах клітини — в ядрі, мітохондріях, плазматичній мемб-

рані та інших; у різних молекулярних циклах — біосинтез білка, процесах утворення, транспорту і використання енергії тощо; в різних системах організму — нервової, ендокринної, серцево-судинної. Багаточинниковий — тому що не один який-небудь продукт життєдіяльності клітини або зміна будь-якого одного процесу порушує згодом функцію клітини, а великий їх комплекс. Серед цих чинників велике значення має пошкодження макромолекул вільними радикалами, пов'язане зі зниженням потужності захисних антиокисних систем; накопичення водневих іонів у клітинній цитоплазмі, що порушує оптимальний перебіг багатьох біохімічних процесів; кисневе голодування (гіпоксія), яке погіршує забезпечення клітини енергією; ушкодження клітини аміаком, який неминуче виникає всередині неї; накопичення жирних кислот, що призводить до зміни бар'єрних властивостей мембран; виникнення «зшивок» макромолекул, нуклеїнових кислот і білків, що грубо змінює їх властивості; вихід із лізосом, цих «мішків-самогубців», активних ферментів, які руйнують білки, ліпіди тощо. Звичайно, значення цих окремих чинників у механізмі старіння є неоднаковим, а збільшення тривалості життя при впливі на той чи інший із них може слугувати відносною мірою «внеску» кожного в механізми старіння.

Багаточинність причин старіння вказує на те, чому ніяка інша гіпотеза, що пов'язує цей процес із дією одного будь-якого чинника, не може претендувати на його повне пояснення. До того ж стає зрозумілим, чому, впливаючи на ту чи іншу

ланку порушеного метаболізму, не вдається значно збільшити тривалість життя, а найефективнішими виявляються впливи, що мають безліч точок прикладення. У цьому виявляється сутність старіння як складного системного процесу з безліччю перехресних регуляторних зв'язків між окремими ланками системи.

Провідне значення в механізмі старіння відіграють порушення в системі, яка визначає творення структур клітини, синтез білків, тобто зміни в генетичному апараті, в якому закладена вся інформація про будову білків і механізми спадкової передачі. Порушення в генетичному апараті є небезпечними для клітини тим, що позначаються в кінцевому підсумку на всіх її частинах, на всіх сторонах її діяльності.

Складовою частиною адаптаційно-регуляторної теорії вікового розвитку є так звана генорегуляторна гіпотеза старіння. Відповідно до неї первинні механізми старіння пов'язані не зі зміною змісту генетичної інформації, а з порушенням її реалізації, тобто зі зміною механізмів регуляції зчитування (транскрипції) і синтезу тих чи інших білків. Це в кінцевому підсумку й порушує обмінні цикли, стан органів, які вимагають певного співвідношення активностей ферментів і структурних білків. При старінні знижуються потенційні можливості систем, які синтезують білок: вони не можуть так само довго й надійно синтезувати білки, як у більш ранньому віці. Так, у відповідь на дію стимулюючого чинника синтез білка в печінці старих щурів активується меншою мірою, ніж



Рис. 1. Чинники старіння й вітаукту. Старіння — процес руйнівний, що призводить до обмеження пристосувальних можливостей організму, спричиняє розвиток хвороб, наближує смерть. Вітаукт — процес, який стабілізує життєздатність організму, уповільнює старіння й тим самим збільшує тривалість життя. Взаємозв'язок процесів старіння й вітаукту, який здійснюється через механізми саморегуляції, визначає тривалість життя. На схемі показані деякі чинники старіння й вітаукту



Рис. 2. Хроматин. Хроматин — білкова речовина, з якої сформовані хромосоми, в нього «запакована» ланцюгова ДНК. Приблизно п'ята частина хроматину є генетично активною, тобто відіграє регуляторну роль у роботі спадкового апарату клітини. Решта хроматину містить гени, які активізуються лише за певних фізіологічних станів організму. У старості кількість активного хроматину знижується, що призводить до згасання біосинтетичних процесів у клітині

у дорослих, а при тривалій активації в старих тварин настає швидше виснаження систем, які синтезують білок. Усе це призводить до того, що за великих навантажень нервові, м'язові, печінкові та інші клітини не можуть тривалий час підтримувати високий рівень активності.

Молекула ДНК з її генетичним кодом перебуває в клітині не в оголеному вигляді, вона «запакована» в хроматин і, таким чином, є частиною складного регуляторного комплексу, завдяки якому й відбувається зчитування генетичної інформації. Виявилось, що в процесі старіння настають істотні зміни саме в хроматині — знижується його активна, робоча фракція, наростає неактивна, змінюється співвідношення білків, які збуджують і пригнічують активність окремих генів, тощо. Ці зміни регуляторного апарату — хроматину ще раз доводять роль генорегуляторних механізмів у старінні клітини.

Генетичний апарат розташований у клітинному ядрі. Однак існує й позаядерна ДНК. Дослідження показали, що частина білків мітохондрії (а це силові станції клітини, її основні джерела енергії) кодується власною мітохондріальною ДНК, і саме синтез цих білків страждає з віком. Очевидно, тому знижується енергетичне забезпечення клітини в старості.

За нашими даними, велику роль у старінні клітини відіграють також мембранні механізми. Клітинна мембрана визначає сприйняття інформації, що надходить, збудження й гальмування клітини, проникнення речовин, регуляторні впливи на обмінні процеси тощо. Виявилось, що з віком зменшується число рецепторних білків, цих своєрідних клітинних антен, які сприймають вхідну інформацію; зменшується число іонних каналів, змінюється в'язкість, текучість мембрани, послаблюються регуляторні впливи клітинної мембрани на генетичний апарат тощо. Усе це змінює основні, фундаментальні властивості клітини, міжклітинні відносини, порушує діяльність органів.

Молекулярні зміни при старінні в кінцевому підсумку призводять до загибелі клітин, що впливає, звісно, на діяльність органів і тканин. Інтенсивність загибелі клітин є неоднаковою в різних органах і різних структурах мозку. Так, наприклад, у деяких ділянках кори головного мозку спад нейронів сягає 40-50%, а в корі мозочка й у деяких ядрах гіпоталамуса вона зовсім не відзначається. Немає прямого відношення між кількістю загинувших клітин і ступенем зміни будь-якого органа або структури мозку. Це пов'язано з посиленням діяльності клітин, що залишилися, збільшенням їх розмірів, появою кількох ядер в одній клітині тощо.

У механізмі старіння цілісного організму вирішальне значення відіграють зрушення в нейрогуморальній регуляції (спільний керуючий вплив мозку та біологічно активних речовин, що містять-

ся в рідинах внутрішнього середовища організму — крові, лімфі тощо). Завдяки процесам вітауту мозок має здатність тривалий час підтримувати пристосувальні можливості організму, а це сприяє значній тривалості життя багатьох видів тварин, насамперед людини. Однак, коли процеси старіння неминуче починають переважати в мозку, то це стає провідним механізмом старіння всього організму. Вікові зрушення в психічній діяльності, пам'яті, емоційній сфері, розумовій і фізичній працездатності визначаються саме старінням мозку. Нейрогуморальна регуляція впливає на найглибші механізми діяльності клітини. Ось чому первинні зміни в мозку, ендокринній системі викликають вторинні порушення в інших органах і тканинах.

Наші дослідження показали, що при старінні настає не просто згасання діяльності мозку, а складна перебудова його функції. Збудливість різних відділів мозку в старості змінюється неоднаково, ніби зрівнюються відмінності збудливості різних мозкових структур. Це призводить до зміни емоційної та рухової діяльності, появи реакцій, які не відповідають (неадекватні) зовнішнім впливам. Особливе значення тут мають зрушення в гіпоталамусі, який регулює стан внутрішнього середовища та чимало особливостей поведінки. У цьому відділі мозку збирається інформація про стан внутрішнього середовища, і завдяки цьому організм пристосовується до зовнішніх впливів, наприклад до підвищення або зниження температури повітря.

Так ось, з'ясувалося, що з віком розвивається стан так званої гіпоталамічної дезінформації. Суть її в тому, що чутливість гіпоталамуса порівняно з нормою змінюється: до одних впливів — зростає, до інших — падає. У підсумку в гіпоталамусі формується неправильна інформація про стан внутрішнього середовища. Наприклад, при зни-

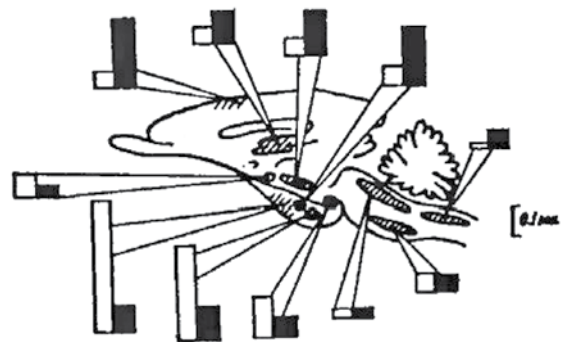


Рис. 3. Збудливість нервових центрів при старінні. При старінні збудливість нервових центрів змінюється, але неоднаково: в одних — падає, в інших — зростає, а в третіх — не змінюється. На рисунку позначені пороги збудливості нервових центрів кролика: білими стовпчиками — в дорослих тварин, чорними — в старих

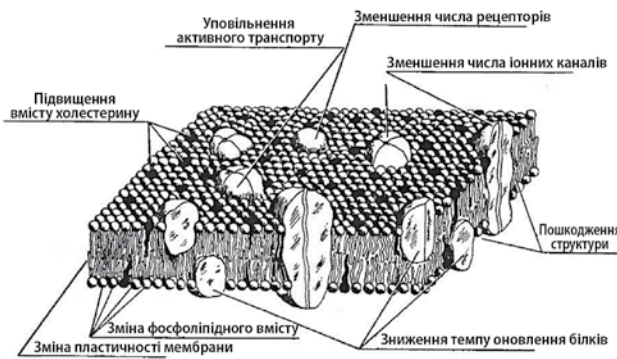


Рис. 4. Властивості й функції мембран із віком. Мембрана клітини на 25-75% складається з ліпідів — низькомолекулярних жироподібних речовин, серед яких велике значення має холестерин. У подвійний ліпідний шар занурені більші білкові молекули — ферменти, рецептори, транспортні системи тощо. Із віком фізико-хімічні властивості й функції мембран змінюються в напрямках, зазначених на рисунку

женні зовнішньої температури тіло охолоджується, але гіпоталамус цього «не помічає» і не дає звичайного в цих випадках сигналу про посилення вироблення тепла — людина мерзне.

Цей механізм відіграє важливу роль у розвитку вікової патології. Але вже відомо, які хімічні речовини й реакції визначають сутність подібних змін, і це відкриває можливості для нормалізації функції старіючого гіпоталамуса.

Мозок і його найважливіший відділ гіпоталамус регулюють також синтез білків в організмі, стан генетичного апарату клітин. У старості надійність цього найважливішого механізму падає. Порушується контроль за найважливішими механізмами обміну речовин у клітині. У роботах нашої лабораторії доведено, що в старих тварин подразнення гіпоталамуса призводить до менш вираженої стимуляції функції хроматину, синтезу РНК і білків, зростання вмісту ферментів. Через це обмежуються можливості участі клітин у складних реакціях організму. Напружена діяльність клітин не отримує належного забезпечення білком, який синтезується знову. Створюється ситуація, коли клітини органів могли б ще правильно відповідати на зовнішні подразнення, але нервові центри не реалізують цю можливість. Таким чином, причини зміни функціональної активності генетичного апарату в багатьох клітинах, як нам вдалося показати, слід шукати не в них самих, а в особливостях нейрогуморальної регуляції.

Унаслідок біохімічних і структурних порушень у процесі старіння послаблюються нервові впливи на органи й тканини, змінюється їхня реакція на дію фізіологічно активних речовин, особливо таких важливих, як гормони та медіатори. Це зменшення нервових впливів пов'язано з тим, що в нервових закінченнях послаблюється синтез

медіаторів — речовин, які передають інформацію від нерва на робочі органи. Тому зміни й зрушення в центральній нервовій системі не знаходять належного відгуку на периферії. Від тіла нервової клітини по відростках (аксонах) рухаються різні речовини — білки, РНК, амінокислоти, медіатори тощо. Цей феномен отримав назву аксонного транспорту речовин. Значення його велике — він підтримує структуру та функції самого нейрона, впливає на систему життєзабезпечення тканин. У нашій лабораторії доведено, що в процесі старіння аксоплазматичний транспорт речовин сповільнюється, і це стає причиною порушень як у клітинах, так і в органах і тканинах.

Клітина одночасно перебуває під контролем багатьох фізіологічно активних речовин, у тому числі й гормонів. Одні з них діють через рецептори, що розташовані на мембранах клітин, інші — через внутрішньоклітинні рецептори. При старінні здатність клітин та органів реагувати на дію подібних речовин також змінюється, часом настільки, що в певних життєвих ситуаціях може викликати активне пригнічення діяльності залоз внутрішньої секреції. Таким чином, ослаблення нервових впливів на органи й тканини, зростання чутливості до низки фізіологічно активних речовин істотно змінюють реакції організму в старості — амплітуда їх знижується, вони набувають зтяжненого характеру, що і є передумовою для виникнення патології.

Але, незважаючи на розвиток процесів старіння від найбільш ранніх етапів існування організму, тривалість життя може бути значною завдяки процесам вітаукту. Між проявами старіння та вітаукту виникають зв'язки, в основі яких лежать механізми саморегуляції. Завдяки їм по мірі старіння організму відбувається безліч зрушень, спрямованих на відновлення його життєздатності. Так, у відповідь на загибель низки клітин інші посилено працюють; у відповідь на зниження концентрації гормону або медіатора може зростати чутливість до нього тканин і клітин; у відповідь на зміну складу генів у клітині можуть утворюватися додаткові ядра тощо. Іншими словами, не тільки й не стільки вплив чинників, скільки надійність, стійкість живих структур визначають тривалість життя.

Отже, життя наше — це не тільки постійна трата отриманого при народженні спадку, але й поповнення його фондів, не просто старіння, але й процеси вітаукту, що тренують і підвищують надійність організму.

Сучасна геронтологія багато в чому нагадує картини голландських живописців, які написані в манері світлотіней, — поряд із глибоким проникненням у сутність окремих механізмів старіння багато ще залишається нез'ясованим. Однак уже й сьогоднішні знання досить чітко визначають деякі шляхи збільшення тривалості життя.

ШЛЯХИ ПРОДОВЖЕННЯ ЖИТТЯ

Збільшення тривалості життя може бути досягнуто засобами, які запобігають розвитку захворювань, і прямими впливами на темп старіння. Саме цей, другий шлях є найбільш перспективним і привабливим для геронтологів. Існують методи, що дозволяють визначити «внесок» кожного з цих чинників у збільшення термінів життя. Зараз з'явилася й група спеціальних речовин, які назвали геропротекторами (сповільнювачі старіння), тепер важливо вивчити їх вплив не тільки на тривалість життя, а й на функціональний стан організму, на його біологічний вік, щоб знати, яку «ціну» беруть геропротектори за приріст термінів життя.

Серед чинників другого роду великий інтерес викликає обмеження харчування — і за обсягом, і головним чином за калорійністю. Після того, як американські вчені Т. Осборн у 1915 році і С. Маккей у 1935 році встановили, що обмеження раціону збільшують тривалість життя піддослідних тварин, сотні дослідників звернулися до вивчення цієї моделі.

Здавалося б, рецепт дуже простий — менше їсти, не доводячи себе до виснаження. Існують різні варіанти дієти, що продовжує життя, але головне визначається так: **їжа має бути якісно повноцінною, але кількісно недостатньою, тобто вона повинна містити всі необхідні харчові речовини, але за калорійністю поступатися звичайному раціону.**

Цей метод дав дивовижні результати. Виявилось, що обмежена дієта, за даними різних авторів, продовжувала життя піддослідних тварин на 30-80%. До того ж, що в більш ранньому віці її починали застосовувати, тим більшою була прибавка в роках. Останнім часом встановлено, що використання її в другій половині життя приводить до тих самих результатів. У нашому інституті було доведено, що зниження не лише загальної калорійності, а вмісту одного білка викликає бажаний ефект. До того ж низкою авторів доведено, що навіть нестача в їжі лише однієї амінокислоти — триптофану також приводить до зростання тривалості життя.

Важливим є й те, що обмеження харчування збільшує середню тривалість життя за рахунок зниження смертності не на ранніх, а саме на пізніх етапах розвитку, тобто це збільшення йде від стримування самого процесу старіння. Обмежена дієта відсуває в часі наступ низки захворювань, хоча і не виліковує ті, що виникли. Так, пухлини спостерігалися в 60% контрольних тварин, а в дослідних тварин того ж віку — лише в 10% випадків; захворювання серця в контрольних старих пацієнтів виявлялися в 92%, а в тварин того ж віку з обмеженою дієтою — тільки у 26% випадків. Зменшення раціону сприятливо впли-

вало на імунітет і виникнення так званих імунодефіцитних захворювань. Надзвичайно важливим є й те, що обмеження харчування впливає на темп вікових змін, біологічний вік тварин — у них повільніше розвиваються зміни в ДНК, хроматині, колагені, обміні білків і ліпідів, активується низка залоз внутрішньої секреції тощо.

Є підстави вважати, що й у людини існує зв'язок між харчуванням і тривалістю життя. По-перше, ожиріння. За даними низки авторів, оградні живуть на 10-12 років менше, ніж люди нормальної вгодованості. За статистичними даними, кожен кілограм надлишкової маси тіла зменшує тривалість життя на 2%. По-друге, співробітник нашого інституту Ю.Г. Григоров установив зв'язок між калорійністю їжі протягом життя й розвитком патології серцево-судинної системи в літньому віці. Виявилось, що в людей похилого віку, які постійно споживають протягом дня 2650-3000 кілокалорій, частота захворювань серцево-судинної системи є значно вищою, ніж у людей, раціон яких містить 1600-2650 кілокалорій. Слід, утім, зазначити, що й надмірно худі люди живуть менше за норму.

Таким чином, найважливіше завдання фізіологів і гігієністів харчування полягає в тому, щоб обґрунтувати використання експериментальних даних людиною й домогтися того, щоб вони мали позитивний вплив і на тривалість життя, і на працездатність людини. Але, з іншого боку, немає підстав стверджувати, що завдяки обмеженій дієті можна досягти віку 140-160 років. Подібне перенесення результатів експериментів є некоректним, науково необґрунтованим: у лабораторних щурів і в людини різні терміни життя, тому немає й не може бути кількісно однотипного впливу на процеси обміну й старіння, які перебігають у тварин і людини з різною швидкістю. У нашій лабораторії було проведено одне з перших досліджень із порівняння особливостей старіння тварин із різною тривалістю життя. Виявилось, що поряд зі спільністю фундаментальних механізмів старіння існує безліч видових відмінностей протягом цього процесу, що також не може не позначитися на особливостях дії геропротекторів.

Отже, обмежена дієта є зараз найефективнішим методом збільшення тривалості життя. Це пов'язано з тим, що вона впливає не на одну якусь ланку в складному механізмі старіння, а на весь хід вікового розвитку, множинність чинників старіння, найважливіші механізми регуляції. Доведеним є й те, що при обмеженій дієті відбувається виражена перебудова гормональної регуляції, зміна функції гіпоталамуса, який контролює все внутрішнє середовище організму. Окрім того, обмежена дієта переводить обмін речовин на менш інтенсивний режим.

Великі надії дослідники пов'язують також із розробкою засобів управління температурою тіла. Зниження інтенсивності обміну речовин призводить до повільнішого розгортання вікових змін і попередження пошкоджуючої дії чинників. У холоднокровних тварин зниженням температури вдається збільшити тривалість життя в десятки й сотні разів. При зниженні температури тіла знижується також інтенсивність енергетичних процесів, біосинтезу РНК і білка.

Існують розрахунки, які показують, що зниження температури тіла теплокровних тварин, у тому числі й людини, на 2,0-3,5 градуса може майже подвоїти тривалість життя в умовах, коли буде зберігатися їх працездатність. Передбачається зміна температурних режимів удень і вночі, під час сну, що привело б також до значного збільшення життя. При зниженні температури тіла зміниться співвідношення процесів старіння й вітаукту. За нашими розрахунками, при зниженні на кілька градусів температури тіла швидкість старіння знижується у 2-3 рази, а процесів вітаукту — тільки в 1,5 раза. Ця зміна співвідношення і має привести до прискорення термінів життя.

Ноголосимо: мова йде про зниження саме постійної температури тіла, тобто про переведення її на нижчий, але також стабільний рівень, оскільки сталість цього показника є найважливішою умовою збереження життєздатності теплокровних тварин. При цьому середовище проживання має залишитися незмінним, звичайним, оскільки зниження температури середовища активує виробництво тепла в організмі, тобто підвищує інтенсивність обміну речовин, що призводить до скорочення термінів життя.

В еволюції сформувалися надійні механізми терморегуляції. Так, у гіпоталамусі розташований дуже чутливий термостат, який тонко реагує на відхилення температури тіла. Розроблення засобів управління цим термостатом може відкрити привабливі перспективи. У старості він стає менш чутливим, і організм повільніше пристосовується до змін температури навколишнього середовища. Зараз накопичується інформація про хімічну суть вікових змін у гіпоталамусі, саме вона дозволить знайти способи ефективних впливів на цей орган.

Абсолютно виправдано в способі життя сучасної людини все більше місце посідає активний руховий режим, фізична культура. Будучи потужним засобом профілактики захворювань серцево-судинної системи, вони вже завдяки цьому можуть впливати на тривалість життя людини. Окрім того, розвиваючи пристосувальні можливості організму, вони роблять його менш уразливим у похи-

лому й старечому віці. Є непрямі дані про те, що певний рівень рухової активності позначається й на темпі старіння. Однак мова йде про оптимальні навантаження. Відомо: при напруженій фізичній роботі різко змінюються функції фізіологічних систем організму, обміну речовин. Оптимальним слід вважати таке фізичне навантаження, після якого організм встигає за час відпочинку відновитися. Якщо ж утома буде накопичуватися, то це неминуче призведе до грубих порушень в організмі. До того ж в експерименті на тваринах доведено, що при оптимальних величинах навантаження тривалість життя зростає, а при максимальних — знижується.

Водночас обмеження рухової активності — гіпокінезія також вкорочує життя. У клініках нашого інституту доведено, що гіпокінезія особливо згубно позначається на літніх людях, посилюючи вікові зміни. Необхідно розірвати це порочне коло: при старінні у зв'язку зі змінами в рухових центрах, опорно-руховому апараті неминуче виникає гіпокінезія, а, виникнувши, вона, у свою чергу, посилює вікові порушення. Саме тому активний руховий режим так важливий у літньому віці, тим більше що й у цьому віці він має помітний тренувальний вплив.

Адже відомо, що при фізичних навантаженнях різко зростають енергетичні витрати. Але завдяки механізмам саморегуляції в стані спокою в тренуваних людей відзначається зниження основного та енергетичного обмінів, економніше здійснення функцій органів і систем. Саме це й приводить до зростання тривалості життя.

У 1889 році відбулася подія, яка принесла сподівання райдушній надії, а потім і гіркі розчарування — французький учений-ендокринолог С. Броун-Секар повідомив про омолоджуючий вплив витяжок із сім'яних залоз. Після 20 років попередніх дослідів на тваринах Броун-Секар зробив собі 8 упорскувань витяжок і повідомив про неймовірний приплив сил, підвищення працездатності тощо. Віденський геронтолог Е. Штейн пересаджував старим тваринам — щурам, собакам, баранам насінники й також зазначив омолоджуючий ефект. І, нарешті, французький хірург С. Воронов пересаджував старим людям статеві залози козлів, баранів, шимпанзе й стверджував, що в них зникає дряхлість, повертаються втрачені функції та психічні сили. Надалі досліді з пересадкою молодих статевих залоз і перев'язкою сім'явидних проток, які були виконані в різних країнах, не виправдали очікувань. Виявилось, що короткочасний спалах апетиту, статевого потягу поєднувався з одночасним погіршенням пам'яті й інших психічних функцій, і незабаром постаріння знову прогресувало, як і раніше.

Але, хай там що, ці роботи дали поштовх дослідженням механізмів старіння, привернули увагу до використання гормонів із метою збільшення термінів життя. Зараз накопичено великий фактичний матеріал про вплив різних гормонів на тривалість життя. Так, виявилось, що зниження впливу деяких гормонів гіпофіза, введення гормону кори надниркових залоз, жіночого статевого гормону дещо збільшувало тривалість життя, а застосування гормонів щитоподібної залози, тестостерону — чоловічого статевого гормону, навпаки, вкорочувало її. Очевидно, через те що в організмі існує складний взаємозв'язок у системі нейрогормональної регуляції, введення одного будь-якого гормону не може вирішальним чином позначитися на тривалості життя. Тут дуже перспективними є комплексні, системні дії за допомогою нейрогормональної регуляції.

У механізмі старіння, на думку відомого канадського дослідника Г. Сельє, велику роль відіграють повторні стреси. Він вважав, що при стресі виснажується так звана адаптаційна енергія, й це вкорочує терміни життя. Однак проблема виявилася значно складнішою. Стресорні впливи великої сили при багаторазовому повторенні дійсно вкорочують життя, тоді як помірні та регулярні подразнення, постійно підтримуючи тонус механізмів нейрогормональної регуляції, можуть не скорочувати, а продовжувати життя. Про це свідчать досліді з переміжним голодуванням, а також проведене нами вивчення впливу «м'якого» стресу на тривалість життя. Ці досліді були розпочаті на щурах у віці 600 днів і привели до збільшення середньої тривалості життя до 1100 днів порівняно з 938 днями у контрольних тварин. Максимальне ж оберігання тварин від стресу не подовжувало, а вкорочувало їх життя.

Від часів І.І. Мечникова йде лінія досліджень, яка пов'язує старіння з накопиченням чинників, зокрема токсичних речовин. Зараз очевидно, що це тільки одна з можливих ланок у складному механізмі старіння. Важливо є не тільки, а, можливо, й не стільки саме збільшення концентрації токсичних речовин, скільки підвищення чутливості тканин до них у старості.

Ці передумови визначили створення нами принципово нового методу збільшення тривалості життя — використання ентеросорбції. Принцип її такий. Відомо, що кількість шлунково-кишкового соку в людини на добу становить 8-9 літрів, велика частина якого обернено всмоктується в кров. Додаючи в їжу сорбенти — речовини, що зв'язують певні молекули, вдається видалити з організму токсичні речовини. У наших експериментах на щурах ентеросорбція збільшувала тривалість життя на 30-40%, підтримуючи оптимальний рівень біо-

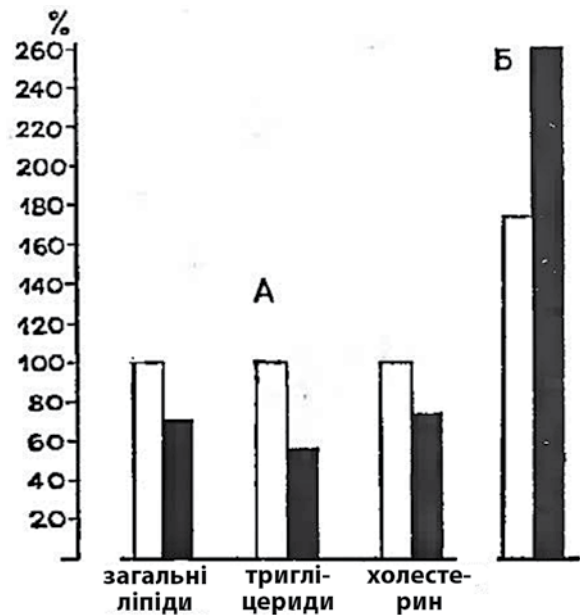


Рис. 5. Ентеросорбція. Ентеросорбція — очищення внутрішнього середовища організму від токсинів — сприяє збільшенню терміну життя. Зокрема, під її впливом у старих тварин оптимізуються обмінні процеси печінки: зменшується вміст загальних ліпідів, тригліцеридів, холестерину (А); росте активність ферментів (Б) при введенні ліків (білі стовпчики — до ентеросорбції, чорні — після)

синтезу білка, уповільнюючи метаболічні й структурні порушення, зрушення ліпідного обміну, затримуючи наступ грубих патологічних змін.

Переконливим доказом детоксикаційної дії ентеросорбції є виявлене в нашій лабораторії зниження вмісту в печінці піддослідних тварин цитохрому Р-450, рівень якого зазвичай тим вищий, чим більше токсичних речовин в організмі. До того ж ентеросорбція приводить до підвищення потенційних можливостей ферментних систем печінки у старих щурів. Відомо й те, що коли в організм потрапляють чужорідні, токсичні речовини, то в печінці активуються спеціальні ферментні системи, які знешкоджують «чужинців». До старості надійність цих ферментних систем знижується, однак після ентеросорбції можливості активації їх знову зростають. Дуже важливим є те, що органи й тканини в старих щурів після ентеросорбції ставали «молодшими», в них відзначалися лише грубі структурні вікові зміни, а захворювання в цих тварин наставали пізніше.

Однією з вигідних особливостей ентеросорбції як методу продовження життя є те, що її вплив, імовірно, проявляється найефективніше на пізніх етапах онтогенезу, коли через зниження захисних можливостей організму інтоксикація стає реальною загрозою для життя.

Наразі важко повною мірою оцінити можливий діапазон геропротекторної дії ентеросорбції. Адже цей напрямок досліджень тільки зароджується. З огляду на простоту й доступність методу, можли-

вості використання в майбутньому ефективніших і високоспецифічних сорбентів, можна сподіватися, що незабаром ентеросорбція стане одним із найнадійніших і реальних методів корінного втручання в процеси старіння. При цьому перспективними можуть виявитися й інші сорбційні методи.

Серед геропротекторів цілеспрямованої дії великі надії покладаються на антиоксиданти (антиокислювачі). У США американський геронтолог Д. Харман, а у нас у країні академік Н.М. Емануель розробили вільнорадикальну теорію старіння. Суть її в тому, що в процесі перекисного окислення речовин, особливо ненасичених жирних кислот, виникають вільні радикали — високоактивні хімічні групи, що мають неспарені електрони. Вільні радикали можуть пошкоджувати структуру нуклеїнових кислот і білків, порушуючи діяльність клітин. Особливо активно їх шкідлива дія проявляється на клітинних мембранах.

Але в клітині є велика група речовин — антиоксидантів, які знешкоджують дію вільних радикалів. Із віком концентрація вільних радикалів у більшості органів істотно не змінюється. Однак потужність антиоксидантних систем падає, і, коли утворення вільних радикалів посилюється, захисних механізмів клітини виявляється недостатньо. Звідси виникла ідея введення в організм антиоксидантів ззовні.

Були випробувані десятки речовин. Одні з них виявлялися абсолютно не ефективними, інші давали слабкий ефект, треті істотно позначалися на тривалості життя. За даними лабораторії

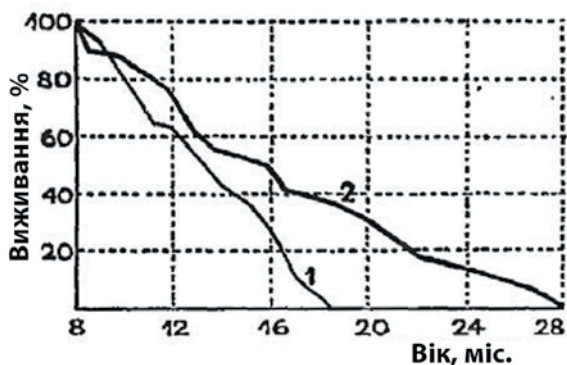


Рис. 6. Вплив похідного оксипіридину на тривалість життя лабораторних мишей. У ході обміну речовин в організмі виникають так звані вільні радикали — хімічні речовини, що здатні порушувати діяльність клітин і тим самим скорочувати терміни життя. Їм протистоять інші речовини — антиоксиданти, або антиокислювачі. На графіку показано вплив одного з антиоксидантів (похідного оксипіридину) на тривалість життя лабораторних мишей. Уведення препарату розпочато у віці 8 місяців. Тут: 1 — контроль, 2 — дослідна група

Н.М. Емануеля, найефективнішими виявилися дибунол і похідні оксипіридинів. У нашій лабораторії було показано, що виражену геропротекторну дію має також декстрамін. З'ясувалося й те, що під впливом декстраміну вікові зміни рухової активності, поведінкових реакцій, газообміну, ліпідного обміну наставали в піддослідних щурів на 8-10 місяців пізніше, ніж у контрольних тварин.

Механізм геропротекторної дії антиоксидантів ще далеко не з'ясований. Особливо помітний ефект геропротектори мають на мишей, які страждають на спонтанні пухлини, і, можливо, їхня дія пов'язана з впливом на розвиток пухлин. У нашій лабораторії було доведено й те, що під впливом антиоксидантів настають суттєві гормональні зрушення — зміни концентрації гормонів гіпофіза, кори надниркових залоз, щитоподібної залози. Не виключено, що певну роль у геропротекторних ефектах антиоксидантів відіграють саме ці зрушення в нейрогормональній регуляції. Нам вдалося також показати, що ці препарати ефективно запобігають розвитку порушень серцевого ритму, тобто є антиаритміками.

Переважає більшість дослідників пов'язують первинні механізми старіння з молекулярно-біологічними зрушеннями в геномі (одинарний комплект генів цього організму). Водночас до останнього часу вкрай рідко робилися спроби продовження життя шляхом цілеспрямованої модифікації тих чи інших функціональних характеристик геному.

Одним із перших таких підхід, заснований на використанні інгібіторів транскрипції (синтез РНК) і трансляції (синтез білків), був випробуваний у нашій лабораторії. Інгібітори — це речовини, які уповільнюють або майже припиняють синтез РНК і білків і в результаті знижують інтенсивність обміну речовин в організмі. Вивчення їх впливу на тривалість життя почалося з дрозофіл. У наших дослідях додавання інгібіторів транскрипції в живильне середовище приводило до зниження активності синтезу як РНК, так і білка і подовжувало життя на 20-30%. Приблизно так само діяли інгібітори трансляції та енергетики.

Зокрема, при введенні щурам олівоміцину (інгібітора транскрипції), починаючи з 20-місячного віку, середня тривалість життя збільшувалася до 35,6 місяця порівняно з 30,9 місяця в контрольних тварин, а максимальна, відповідно, дорівнювала 47,1 і 38,3 місяця. Збільшення терміну життя цих щурів супроводжувалося затримкою вікового зниження споживання кисню. Уведення олівоміцину знижує вміст загальних ліпідів і холестерину в сироватці крові, міокарді, мозку, печінці й особливо — в м'язах. Концентрація жирних кислот

знижується в усіх досліджених тканинах, окрім печінки. Цікавим є те, що олівоміцин мав пригнічувальний вплив на розвиток атеросклерозу, попереджав багато грубих змін, спричинених цим захворюванням.

Намічаються нові перспективні шляхи впливу на тривалість життя. Так, відомо, що існує спеціальна система «ремонту» ДНК. Є дані про зв'язок між активністю цієї системи і видовою тривалістю життя. У процесі старіння відбуваються певні зміни в ДНК, на думку багатьох дослідників, її стає легше пошкоджувати. І тому активація процесів репарації ДНК має найістотнішим чином позначитися на тривалості життя.

Великі надії покладаються на генну інженерію, яка здатна відновлювати пошкоджені генетичні локуси (блоки генів) і видаляти гени, що кодують синтез незвичайних білків; на імунодепресанти, які протидіють помилкам у роботі імунітету, й активатори імунних можливостей організму тощо.

Звичайно ж, усі експериментальні (на тваринах) пошуки шляхів збільшення тривалості життя робляться з надією перенесення їх на людину. Однак у цьому, як і в прогнозуванні можливих ре-

зультатів, потрібно бути обережним і стриманим. По-перше, тому, що необхідно знати, якою ціною досягається збільшення тривалості життя. Адже важливо не тільки наскільки тривалим є життя, але й яка його якість. Водночас у низці випадків геропротектори, подовжуючи життя, можуть несприятливо впливати на деякі функції організму, наприклад на вищу нервову діяльність.

По-друге, більшість засобів, які подовжують життя, було випробувано на тваринах, наділених малим терміном життя, і незрозуміло, якою мірою цей ефект проявиться в людини, яка живе довго й володіє, крім того, безліччю біологічних і соціальних відмінностей. Ось чому неприпустимими є спекуляції, що часто зустрічаються в пресі, коли ефект, одержуваний на лабораторних тваринах, переноситься на людину й широкомовно рекламується як завтрашній успіх. Це тільки завдає шкоди великій і важливій справі.

Понад 50 років тому один із творців експериментальної геронтології австрійський учений Е. Штейн писав про проблему старіння: «Численні прогалини в моїх працях я собі уявляю. Однак вирішити всі питання не в змозі, навіть якщо він має помічників і засоби... Ця цікава діяльність вимагає створення своїх дослідницьких установ, інститутів експериментальної та практичної біології або експериментального дослідження проблем старості. Нехай закладуть камінь у фундамент цього нового розділу науки успішніші міста й держави».

Уперше у світовій науці в нас у країні висунута комплексна наукова програма «Продовження життя», в якій беруть участь десятки інститутів АН і АМН СРСР, АН союзних республік, Міністерства охорони здоров'я СРСР****. Мета її — встановити фундаментальні механізми старіння, розробити підходи до збільшення тривалості життя. Саме висунення цієї програми, об'єктивно обґрунтована тактика й стратегія наукового пошуку є чималим досягненням на шляху вирішення найважливішої проблеми, в якій зацікавлений кожен із нас і всі ми разом.

**** Разом із СРСР канула у вічність і наукова програма «Продовження життя». На превеликий жаль... Водночас світові дослідження продовжуються. І ми продовжуватимемо інформувати про це наших читачів у наступних числах журналу «ПЛ».

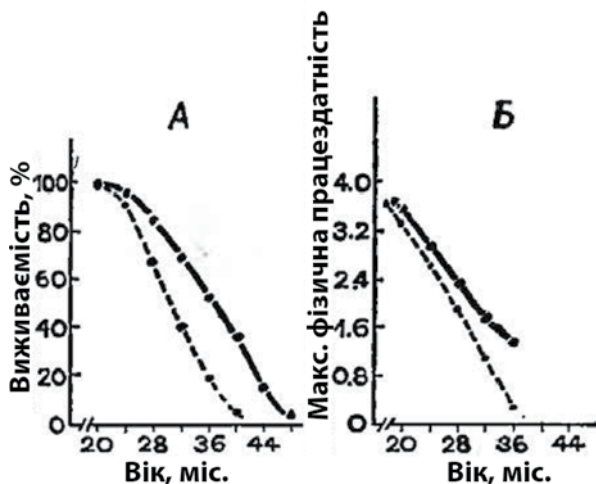


Рис. 7. Вплив інгібітора генетичних процесів олівоміцину на тривалість життя (А) і максимальну працездатність (Б). Суцільна лінія — піддослідні тварини, штрих — контрольна група

Список використаної літератури

1. Аршавский И.А. Физиологические механизмы к закономерности индивидуального развития. — М.: Наука, 1982.
2. Биология старения / Под ред. В.В. Фролькиса. — Л.: Наука, 1982.
3. Бутенко Г.М., Войтенко В.П. Генетические и иммунологические механизмы возрастной патологии. — К.: Здоровье, 1983.
4. Дильман В.М. Большие биологические часы. — М.: Знание, 1981.
5. Фролькис В.В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. — К.: Наукова думка, 1981.
6. Чеботарев Д.Ф. Геронтология и гериатрия. — М.: Знание, 1984.