# Старение

Старение от «поперечных сшивок»

Юхан Бьёркстен возглавляет некоммерческий Ис­следовательский центр в Мэдисоне (штат Вискон­син), который он основал в 1952 г. для проведения герпетологических исследований. Бьёркстен начал свою деятельность в геронтологии весьма необычно. В начале 40-х годов он работал биохимиком в фир­ме «Дитто» (которая в те времена была самым круп­ным производителем пленки для процесса, предшест­вующего ксерокопированию) и занимался исследованиями целью которых было предотвратить порчу («старение») пленки. Основным ингредиентом плен­ки, помимо специальных химических добавок, без ко­торых копирование невозможно, является желатин — студнеобразная взвесь белков в воде. Бьёркстен об­ратил внимание на сходство процессов старения же­латина пленки и подобных ему белков в организ­ме - хрящей и связок. Оба процесса связаны с ре­акциями в белках, приводящими к потере эластич­ности.

Бьёркстена заинтересовало следующее обстоятель­ство: скованность в мышцах и суставах пожилых людей очень напомнила ему процесс дубления, при котором белки в коже или желатине затвердевают под воздействием определенных химикатов. Бьёрк­стен знал, что при дублении между молекулами бел­ков образуются своеобразные химические «мостики», которые носят название поперечных сшивок, и ему пришла в голову мысль о том, что старение человека может объясняться возникновением таких же "мостиков». В 1942 г. он выразил эту мысль следующим образом «Мне кажется, что старение живых  организмов обусловлено случайным образованием «сшивания» мостиков между молекулами белков, которые репарирующие ферменты клетки уже не в состоянии разорвать. Продолжая работать над теорией сшивок, Бьёркстен Что имеется еще один тип сшивок — в молекулах ДНК. По мысли Бьёркстеда между двумя цепочками поперечные сшивки не могут быть разрушены нормальными репарационными системами клетки. Этот неустраним мыи «мостик» мешает синтезу РНК на ДНК что в свою очередь нарушает процесс образования жизненно необходимых белков, которые должна производить РНК. Кроме того, сшивки препятствуют участию ДНК о процессе деления клетки и таким обра­зом препятствуют возобновлению клеток

Образование сшивок в белках и ДНК может быть вызвано многими химическими веществами, которые обычно находятся в клетках в виде продуктов процесса обмена, или загрязнителями вроде свинца или компонентов табачного дыма. Разнообразие и количество веществ, вызывающих «сшивки» в нашем организме, так велико, утверждает Бьёркстен, что тут уже не спрашиваешь, достаточно ли этого, чтобы вызвать старение, а только удивляешься, почему ста­рение протекает так медленно.

Доказательствами теории Бьёркстена занимался финский ученый Э. Хейккинен из Университета в Турку, который продемонстрировал прогрессирующее с возрастом накопление «сшивок» в коже крыс. Дру­гие исследователи обнаружили подобные же возраст­ные накопления сшивок в артериях, хрящевой ткани и мышцах не только у крыс, но и у людей.

Но Бьёркстен не остановился на теоретических изысканиях. Много лет он занимался исследования­ми, которые, по его замыслу, должны были найти практическое применение в борьбе со старением, вызванным «сшивками». Ряд экспериментов проводил­ся на почвенных бактериях, которые обладают способ­ностью расщеплять «сшитые» молекулы, так как обитают в среде, где основным источником их питания служат именно «сшитые» молекулы мертвых тканей, например опавших листьев. По мнению Бьёркстена, некоторые из этих бактерий синтезируют ферменты, которые позволяют им расщеплять такие «сшитые» молекулы на усваиваемые фрагменты. Пока ученому удилось выделить около 140 таких культур бактерий. Ему удалось также выделить ферменты из этих бактерий. и он обнаружил, что один из этих ферментов оказался   особенно эффективным при разрушении «сшивок» в мертвой ткани тела человека. В опытах на живых мышах он показал, что фермент не токсичен, более того, мыши старели медленнее и жили несколько дольше, чем мыши, не получавшие фермента.  Однако пока невозможно сделать какие-либо конкретные выводы на основании немногочисленных опытов на животных, целью которых была проверка на токсичность.

Вместе с тем не исключено, что потенциальные возможности ферментов, открытых Бьеркстеном. Могут заключаться не только в замедлении процесса старения или в омолаживающем эффекте. Их особенности позволяют надеяться, что они окажутся эффективными «растворителями» веществ, вызывающих атеросклероз. Атеросклероз – «затвердеваниеартерий»  — главный убийца мужчин в США, ибо он является причиной инфарктов и инсультов. И хотя мы до сих пор многого не знаем об атеросклерозе, изве­стно, что «затвердение» вызывается отложением на стенках артерий определенного сочетания жиров и белков, соединенных огромным количеством «сши­вок». Если ферменты Бьёркстена и в самом деле смогут устранить атеросклероз, вполне возможно, что они добавят лет двадцать к средней продолжительно­сти жизни человека, так как помогут предотвратить инфаркты и инсульты.

Нарушение регуляторной функции мозга

Человеческий и организм хорошо функционирует только в том случае, если все его части взаимодей­ствуют четко и в должной последовательности На эту необходим ос п. сложенного физиологического функционирования различных систем организма впер­вые обратил внимание еще в прошлом веке блестя­щий французский философ и физиолог Клод Бернар. Исследования Бернара помогли нам понять, как про­текает процесс пищеварения, каким образом углево­ды запасаются  в печени, чтобы использоваться затем и случае необходимости, и как работают мозг, серд­ца и плацента.

Бернар обратил внимание на то, что клетки тела омываются внеклеточной  очной жидкостью, похожей на кровь, и что она доставляют питательные  вещества и кислород из крови и клетки, а также уносит шлаки, в том числе двуокись углерода, из клеток в кровь. Бернар придавал большое значение сохранению этой жидкости в теле для нормального функционирования клеток; он назвал ее milieu interieur—внутренней средой организма. Он писал: «Неизменность внутрен­ней среды организма есть непременное условие сво­бодной и независимой жизни... Все жизненные меха­низмы тела, сколь бы разнообразны они ни были, служат одной-единственной цели: сохранению посто­янства условий жизни во внутренней среде организма ».

Вслед за Бернаром другие физиологи также начали сознавать, что для нормального функционирования  организма необходима согласованная работа всех его частей. В самом начале нашего века Уолтер Кэннон, профессор физиологии Гарвардского универ­ситета, назвал способность организма регулировать функции и взаимодействие всех его частей гомеостазом (от греческих слов homoios — «подобный» и sta­sis—«неподвижность»). Кэннон подчеркнул, что гомеостаз так же необходим для организма в целом, как и, по мнению Бернара, для внеклеточной жид­кости.

Согласно  высказываниям  советского кого  ученого В. М. Дильмана (Научно-исследовательский онколо­гический институт им. Н. В. Петрова в Ленинграде), основным условием поддержания гомеостаза являет­ся «скоординированная деятельность двух главных регулирующих систем — эндокринной и нервной». Эн­докринные железы — это органы, выделяющие в кровь гормоны: щитовидная железа, околощитовидные железы, яичники и яички, надпочечники, поджелудоч­ная железа, тимус (вилочковая железа) и гипофиз. Гормонами называют химические вещества, регули­рующие различные особенности обмена веществ на клеточном уровне и в организме в целом, а в некото­рых случаях и выделение других гормонов. Эндокрин­ные железы постоянно «надзирают» за внутренней средой организма, отмечая любое отклонение от нор­мы; при обнаружении таких отклонений они выделя­ют в кровь гормоны, которые нормализуют состояние. Например, поджелудочная железа выделяет инсулин в кровь после еды, когда сахар из перевариваемой пищи поступает в кровоток и его содержание в крови превышает норму. Инсулин позволяет клеткам тела Использовать сахар для производства энергии и в то же время запасать избыточный сахар в виде жира.

Гипофиз — «главная железа организма» — выде­ляет множество гормонов, которые в свою очередь управляют выделением гормонов другими железами внутренней секреции. Но на самом деле «главная железа—лишь «рабыня» гипоталамуса, которым являются подлинным  центром регулирования гомеостаза тела. Гипоталамус, как и гипофиз, находится и головном мозге управляет многими нашими жизненно важными отправлениями, среди которых назовем сон, жажду,      голод, половое  влечение, менструальный цикл у женщин, водно-солевой баланс, температуру тела, кровяное давление и выделение гормонов.

Некоторые геронтологи, в том числе и Дильман, полагают, что многие изменения, появляющиеся в ор­ганизме по мере старения человека, обусловлены по­степенной утратой организмом способности сохранять гомеостаз посредством гормонального контроля и моз­говой регуляции. Многие симптомы старения, судя по всему, объясняются потерей контроля за образовани­ем гормонов, в результате чего их вырабатывается либо слишком много, либо слишком мало и регули­рование жизненных процессов разбалансировывается. Климакс, например, обусловлен потерей гормона эстрогена, производимого яичниками. Это приводит к снижению способности к деторождению и уменьше­нию влагалищных выделений, (что может нарушать половое общение), снижению тонуса мышц, источение и сухости кожи. В климактерический период воз­растает количество холестерина и крови, а это значит, что после прекращения менструаций женщины под­вергаются наравне с мужчинами опасности заболева­ний сердца, которые связаны с тем, что отложения холестерина блокируют кровоснабжение сердца.

Д-р Калеб Финч из Геронтологического центра Андруса при Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе относится к числу выдающихся исследова­телей роли нарушения гомеостаза при старении. На­рушение гомеостаз Финч объясняет не просто не­правильным функцнониронованием самих эндокринных желез, а нарушением контроля гипоталамуса над ги­пофизом, что в свою очередь приводит к потере конт­роля над деятельностью эндокринных желез. В под­тверждение своей гипотезы он ссылается на экспери­менты двух ученых Тайваньского университета, Мин Цу п пена и Хай Хохуана. Последние показали, что янчннкн, пересаженные от старых крыс молодым, «омолаживались» до такой степени, что снова начи­нали выделят яйцеклетки. Более того, как продемон­стрировали английские ученые, молодые самки крыс оказывались оплодотворен н ым и даже в том случае, если им пересаживали яичники от старых, стериль­ных самок, причем потомство было нормальным во всех отношениях. А это значит, по мнению Финча, что яичники и другие эндокринные железы управляются гипоталамусом и нарушение эндокринного гомеостаза происходит не в эндокринных железах, а в гипота ламусе.

Другое доказательство того, что за нарушение го­меостаза, которое, возможно, приводит к старению, ответствен гипоталамус, представлено д-ром Джозе­фом Мейтесом из Мичиганского университета. Мейтесу удалось вызывать овуляцию у старых самок крыс препаратом L-ДОФА (диоксифенилаланин). Это ле­карство увеличивает в мозгу количество молекул хи­мических веществ, называемых катехоламинами, ко­торые концентрируются в гипоталамусе и других от­делах мозга. Возможно, что катехоламины являются регулирующими веществами, которые производятся некоторыми клетками гипоталамуса для контроля над гипофизом, а тот в свою очередь выделяет гормоны, контролирующие деятельность других эндокринных желез, и тем самым оказывает влияние почти на все жизненные процессы организма. Таким образом, утверждает Финч, «изменения в небольшой популяции клеток в мозгу (т. е. в гипоталамусе) могут быть причиной многих изменений в организме... Эти клет­ки могут оказаться регуляторами вызываемого гормонами процесса старения». Как показали эксперимен­ты, проведенные Мейтесом, L-ДОФА увеличивает ко­личество катехоламинов. Это позволяет сделать вывод. что сравнительно несложные приспособительные изменения химизма тела могут компенсировать нару­шения в гипоталамусе. Препарат L-ДОФА уже много лет используется для лечения болезни Паркинсона почти без каких-либо побочных явлений. Возможно, «И окажется вполне безопасным средством в борьбе со старением

И в самом деле, уже появились данные о том, что препарат L-ДОФА способен продлевать жизнь. В 1974 г. Джордж Котциас, ученый Брукхейвенской национальной лаборатории, сообщил, что при скармливал мышам L-ДОФА «продолжительность их период расцвета сил значительно увеличиваются». По сравнению  с контрольной группой  вдвое больше экспериментальных животных дожило до полуторагодичного возраста. Котциас также давал значительные дозы L-ДОФА людям без видимого вреда (правда, эти дозы были меньше, чем в опытах на мышах).   Согласно Котциасу, крупному рогатому ско­ту постоянно скармливают бархатные бобы, растение, которое иногда содержит огромные количества L-ДОФА — втрое больше, чем получали мыши в его опытах,— и тем не менее никакого побочного эффекта не наблюдалось. Лекарства, которые называют инги­биторами моноаминоксидазы и которые психиатры ис­пользуют в качестве антпдепрессантов, могут также, по мнению некоторых врачей, применяться для уве­личения количества катехоламинов в мозгу человека.

Аутоиммунное старение

Иммунная система тесно связана с адаптацией, приспособ­лением организма к стрессу, вызываемому изменениями ок­ружающей среды. Здоровая иммунная система защищает орга­низм от вторжения вирусов, бактерий, грибков и многих дру­гих чужеродных субстанций. При старении ее функция сни­жена, она теряет свою эффективность в выполнении ряда специфических задач. С этим связано повышение восприимчивос­ти организма к ряду заболеваний, особенно к так называемым аутоиммунным болезням, в основе которых потеря способнос­ти организма отличать «свои» белки от «чужих». У пожилых людей процент различных аутоантител, вырабатывающихся против собственных белков, значительно повышен. В период от 40 до 80 лет он может увеличиться в 6—8 раз. Все это ведет к са­моразрушению и старению организма, его «иммунологическо-му разоружению». Критика этой гипотезы сводится к тому, что в этом случае речь идёт не о первичных изменениях. Посколь­ку сама иммунная система очень сложна, а ее регуляция не вполне выяснена, попытки ее «омоложения» еще не вполне под­готовлены: «взбодрение» общей иммунной реакции может уси­лить аутоиммунные процессы.

Иммунная система организма защищает его от различных болезнен, в том числе от рака. Как мы уже отмечали, гллнпымп компонентами иммунной си­стемы являются белые клетки крови двух типов: В и Т. В-клетки специализированы для борьбы с бак­териями, вирусами и раковыми клетками: они выде­ляют белки, называемые антителами, которые при­крепляются к болезнетворным организмам и способ­ствуют их разрушению. Т-клетки в первую очередь атакуют и разрушают чужеродные тела, например раковые клетки и трансплантаты.

Д-р Рой Уолфорд из Калифорнийского универси­тета в Лос-Анджелесе предполагает, что клетки обо­их типов с возрастом начинают функционировать все хуже. Заболевемость раком потому и учащается в старости, что В- и Т-клетки более не способны актив­но атаковать раковые клетки. Другая причина заклю­чается в том, что по мере старения организма В- и Т-клетки начинают вести себя ненормально, нападая не только на раковые, но и на нормальные, здоровые клетки. Такое разрушение тела его собственной за­щитной системой получило название аутоиммунитета. «Старение - это... аутоиммунный процесс»,— утвер­ждает Уолфорд и приводит в пример целый ряд атоиммунных болезней, которые сопровождаются симпто­мами старения: ревматизм, повреждающий сердечные клапаны; гломерулонефрет разрушающий почки; рев­матический полиартрит, приводящий к постепенному разрушению суставов. По словам д-ра Патриции Ме­редит, коллеги Уолфорда, «нормальный процесс ста­рения у человека может быть аналогичен некоему аутоиммунитету, затрагивающему все ткани тела».

Д-р Уильям Адлер из Национального института гериатрии штата Мэриленд, касаясь «интригующей гипотезы о возможной связи между функциями им­мунном системы и явлениями старения», говорит, что имеются данные о снижении с возрастом производства антител и функции Т-клеток в человеческом орга­низме.

Ученые пытаются найти способы «омолаживания» Иммунной системы, чтобы предотвратить аутоиммуное старение. В 1969 г. Такаши Макинодиан, коллега Адлера по институту гериатрии, продемонстрировал. что удаление селезенки у старых мышей почти удво­ило продолжительность их жизни. Алекс Комфорт назвал это самым значительным из всех известных сроков продления жизни.

Селезенка - орган, который в случае повреждения легко удаляется без видимых вредных для организма последствий расположена под левым легким рядом с желудком. Она служит хранилищем красных клеток крови: в экстренных случаях. когда происходит большая потеря крови, селезенка высвобождает для кровообращения свои запасы. В селезенке также хра­нятся Т-клетки; вот почему по мере того, как тимус теряет способность производить новые Т-клетки, в организме все же остается достаточное их количество.

Это обстоятельство позволило Макинодиану пред­положить, что, будучи депо Т-клеток, селезенка у состарившихся животных (и людей) содержит избыточ­ное количество дефектных Т-клеток и это приводит к аутоиммунному старению, поэтому удаление селезенки у старых животных способно продлить им жизнь. Вводя клетки селезенки от старых мышей бо­лее молодым, ученый показал, что экспериментальные мыши меньше живут. Из этого он сделал вывод: се­лезенка хотя бы отчасти «виновна» в старении и смерти и ее удаление «значительно повышает вероят­ную продолжительность жизни».

Однако, предупреждает ученый, удаление селезен­ки само по по себе не будет полностью эффективным Средством продления жизни, ибо в этом органе нахо­дится множество функционирующих Т-клеток, необхо­димых организму для борьбы с болезнями и раковыми

Клетками. Согласно Макинодиану, после удаления селезенки больному следует ввести Т-клетки из его собственного организма (взятые в молодости и замо­роженные) или от более молодого донора, клетки ко­торого совместимы с клетками реципиента. Получе­ние Т-клеток от молодого организма вполне возмож-но, так как тимус и селезенка быстро восполняют их недостачу. Макинодиан проводил предварительные исследования такого «омолаживания Т-клетками», вводя клетки от молодых крыс старым. Последние оказались более устойчивыми к болезням, чем конт­рольные старые крысы. Из этого ученый сделал сле­дующий вывод: если сначала удалить селезенку, а затем вводить в старый организм молодые функцио­нирующие Т-клетки, то «введение молодых Т-клетой может открыть возможность значительного продления жизни».

Аутоиммунное старение может также быть замед­лено или обращено вспять тимозином — гормоном, выделяемым вилочковой железой (тимусом). Этот гормон обнаружил в 1965 г. Аллан Голдстейн из Ме­дицинской школы Техасского университета в Галвестоне. По предположению ученого, тимозин поддер­живает функционирование Т-клеток. Голдстейн также знал, что существует особый тип Т-клеток, клетки-по­мощники, которые каким-то образом помогают В-клеткам синтезировать антитела. Следовательно, поддерживая активность клеток-помощников, тимозин будет так же способствовать сохранению функций В-клеток, как и Т-клеток. Тимозин обнаруживается в тимусе многих животных, в том числе мышей, кро­ликов и коров, а также человека, но Голдстейн пред­почитает пользоваться тимозином коров, так как он активен и в организме человека. Коровий инсулин, применяемый для лечения диабета у людей, уже спас тысячи жизней со времени его открытия в 1921 г.; кто знает, быть может, коровий тимозин поможет нам справиться с аутоиммунным старением.

Голдстейн показал, что с возрастом количество тимозина у человека уменьшается. Это позволило ему утверждать, что именно недостатком тимозина объяс­няются более частые случаи заболевания раком среди пожилых людей, а также увеличение числа аутоиммунных заболеваний, которые Уолфорд считает  причиной старения. Таким образом, мы получили убедительные доказательства того, что недостаток тимозина, по крайней мере отчасти, является причиной аутопммунных заболеваний и даже дегенеративных изменений в преклонном возрасте. Голдстейн уже по­казал, что тимозин эффективен в борьбе с определен­ными видами рака. Дальнейшие исследования пока­жут, насколько он сможет замедлить или предотвратить  процесс старения.

Аутоиммунное старение может быть замедлено также диетой, а именно строгими ограничениями в еде. Более 40 лет назад, в 1935 **г.,** Клив Мак-Кей из Корнеллского университета продемонстрировал, что если крысы получают ровно столько пищи, сколько требуется для сохранения веса тела, продолжитель­ность их жизни возрастает на 25%. Другие исследователи показали, что ограничение в пище, особенно для более старых животных, продлевает им жизнь. Так, в 1968 г. Д. С. Миллер и П. Р. Пейн из Кол­леджа королевы Елизаветы в Лондоне обнаружили. что при уменьшении количества белков в рационе стареющих мышей их жизнь продлевалась на 28 %.

Во всех этих опытах крысы получали меньше ка­лорий, чем обычно, вместе с тем пища была полно­ценной в отношении питательных веществ: в нее вхо­дили достаточные для сохранения здоровья количество белков, углеводов, жиров и витаминов. В итоге удалось выявить, что старые животные, которых держали на ограниченном рационе, реже болели раком, болезнями почек и сердца, чем животные, получав­шие стандартный рацион. Как утверждает Алекс Комфорт, эксперименты со строгими ограничениями в еде оказались настолько успешными, что этот способ "остается наиболее эффективным из всех известных  настоящее время методов изменения скорости... Одряхления».   Ограничение в пище, дающее эффективное продление жизни, по мнению уже известного нам Уолфорда» также действует путем замедления процесса аутоиммунного старения. «Существенное продление жизни за счет ограничения в еде говорит Уолфорд. - можно объяснить тем, что иммунная система... более всех других систем организма восприимчива к голоданию». Ограничение в пище не вредит иммунной  системе.   напротив, оно замедляет ее деградацию, снижая актив­ность, поэтому, по крайней мере у животных, Т- и В-клетки дольше остаются «молодыми». На самом деле Уолфорд показал, что ограничение в пище снижает активность иммунной системы у молодых мы­шей, но повышает активность Т- и В-клеток у старых мышей, что делает их более устойчивыми к болезням более того, у них обнаруживается меньше признаков аутоиммунного старения, чем у старых мышей, полу­чающих стандартный рацион.

Следовательно, если мы будем есть меньше, со­храняя при этом необходимое для жизни количество питательных веществ, то сможем замедлить темпы аутоиммунного старения. Комфорт считает, что этой возможности ученые до сих пор не уделяли должного внимания. Он говорит: «Если учитывать важность ограничения в еде для замедления старения, то эта проблема еще не получала достаточного освещения и слабо проверяется экспериментальным путем».

При подготовке данной работы были использованы материалы с сайта http://www.studentu.ru